

**ABSETZ-SYMPTOME NACH DEM ABSETZEN VON
NEUROLEPTIKA, ANTIDEPRESSIVA UND LITHIUM.
EINE LITERATURÜBERSICHT**

STEPHAN SCHMIDT

1986

*Giss
München*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

(Direktor: Prof. Dr. H. Hippus)

Absetz-Symptome

nach dem Absetzen von

Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium.

Eine Literaturübersicht

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Stephan Schmidt

aus

Bremen

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippus

Mitberichterstatter: _____

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juni 1986

Herrn Prof. Hippius danke ich für die Überlassung des Themas meiner Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. W. Greil für seine fachliche und persönliche Förderung bei der Abfassung dieser Arbeit.

Zu herzlichem Dank verpflichtet bin ich auch Frau Sund, der Bibliothekarin der Psychiatrischen Klinik, für ihre freundliche Hilfe bei der Literatursuche.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
0. EINLEITUNG	1
0.1 GRÜNDE FÜR DAS ABSETZEN VON PSYCHOPHARMAKA	2
0.1.1 Response	2
0.1.2 Nebenwirkungen	6
0.1.2.1 Nebenwirkungen der Neuroleptika	6
0.1.2.2 Nebenwirkungen der Antidepressiva	7
0.1.2.3 Nebenwirkungen des Lithium	9
0.1.3 Äußere Gründe	12
0.1.4 Compliance	13
0.2 ZIEL DER ARBEIT	15
0.3 METHODIK	16

1.	ABSETZEN VON NEUROLEPTIKA	17
1.1	DAS RÜCKFALLRISIKO NACH DEM ABSETZEN DER NEUROLEPTIKA	18
1.1.1	Studienübersicht	18
1.1.2	Zur Methodik	27
1.1.2.1	Rückfallkriterien	27
	Exkurs: Klinische Stadien des Krankheitsbeginnes	30
1.1.2.2	Blindheit, Plazebo	33
1.1.2.3	Diagnostik	35
1.1.2.4	Statistische Analyse	36
1.1.3	Häufigkeit und Zeitverlauf der psychotischen Rückfälle	37
1.1.4	Faktoren, die das Rückfallrisiko beeinflussen	43
1.1.4.1	Selektion der Patienten	43
1.1.4.1.1	Alter der Patienten	45
1.1.4.1.2	Geschlechtsverteilung	49
1.1.4.1.3	Krankheitsdauer/Hospitalisationsdauer	51
1.1.4.1.4	Neuroleptika-Dosis, Behandlungsdauer, Art des abgesetzten Neuroleptikums	54
1.1.4.1.5	Psychopathologie der Patienten	58
1.1.4.1.6	Krankheitsverlauf der Patienten	62
1.1.4.2	Absetz-Modus	63
1.1.4.3	Metabolismus	64
1.1.4.4	Umgebungsfaktoren	65
1.1.4.4.1	Therapeutisches Milieu	66
1.1.4.4.2	"Expressed Emotion", "Life Events"	67

1.1.4.5	Neurochemische Prädiktoren	70
1.1.4.5.1	Prolaktin-Spiegel	71
1.1.4.5.2	Noradrenalin-Spiegel	71
1.1.4.5.3	Amphetamin-Response	72
1.2	PSYCHOPATHOLOGISCHE ABSETZSYMPTOME	74
1.2.1	Symptomatik und Zeitverlauf	74
1.2.2	Pathophysiologische Hypothesen zu den "Absetz-Psychosen"	76
1.3	KÖRPERLICHE ABSETZSYMPTOME	82
1.3.1	Vegetative Störungen	82
1.3.1.1	Symptomatik und Zeitverlauf	82
1.3.1.2	Häufigkeit	83
1.3.1.3	Risikofaktoren	84
1.3.1.4	Pathophysiologische Grundlagen	86
1.3.1.5	Therapie	87
1.3.2	Extrapyramidale Bewegungsstörungen	87
1.3.2.1	Symptomatik und Zeitverlauf	87
1.3.2.1.1	Parkinsonoid	87
1.3.2.1.2	Spätdyskinesien	88
1.3.2.1.3	Absetz-Dyskinesien	88
1.3.2.1.4	"Covert Dyskinesia"	89
1.3.2.2	Risiko-Faktoren	90
1.3.2.3	Therapie	91

2.	ABSETZEN VON TRIZYKLISCHEN ANTIDEPRESSIVA	95
2.1	SYMPTOMATIK DER ABSETZSYMPTOME	95
2.1.1	Depressive Rückfälle (Therapiestudien)	95
2.1.2	Somatische Absetzsymptome	102
2.1.2.1	Gastrointestinale Störungen	102
2.1.2.2	Kardiale Beschwerden	104
2.1.2.3	Bewegungsstörungen	106
2.1.2.4	Schlafstörungen	108
2.1.2.5	Allergische Störungen	110
2.1.3	Psychopathologische Absetzsymptome	112
2.1.4	Absetzsymptome bei Neugeborenen	116
2.2	ZEITVERLAUF DER ABSETZSYMPTOME	122
2.3	FAKTOREN, DIE DAS RISIKO VON ABSETZSYMPTOMEN BEEINFLUSSEN	126
2.3.1	Alter der Patienten	126
2.3.2	Geschlecht der Patienten	127
2.3.3	Diagnose und Krankheitsverlauf	128
2.3.4	Dosis/Plasmaspiegel	129
2.3.5	Art des abgesetzten Antidepressivums	131
2.3.6	Therapie-Dauer	133
2.3.7	Symptomatik vor dem Absetzen	134
2.3.8	Absetz-Modus	135

2.4	ZUR PATHOPHYSIOLOGIE DER ABSETZSYMPTOME	137
2.4.1	Cholinerge Mechanismen	137
2.4.2	Noradrenerge Mechanismen	146
2.4.3	Serotonerge Mechanismen	150
2.4.4	Histaminische Mechanismen	152
2.4.5	Multifaktorielle Ätiologie	153
2.5	ZUR DIFFERENTIALDIAGNOSE DER ABSETZSYMPTOME	154
2.6	ZUR THERAPIE DER ABSETZSYMPTOME	155
2.7	ANHANG: ABSETZEN VON NICHT-TRIZYKLISCHEN ANTIDEPRESSIVA	157
2.7.1	Absetzen von MAO-Inhibitoren	157
2.7.1.1	Symptomatik der Absetzsymptome	159
2.7.1.2	Ätiologie der Absetzsymptome	161
2.7.2	Absetzen von Amoxapin	163
2.7.2.1	Symptomatik der Absetzsymptome	163
2.7.2.2	Ätiologie der Absetzsymptome	164

3.	ABSETZEN VON LITHIUM	167
3.1	DAS RÜCKFALLRISIKO NACH DEM ABSETZEN VON LITHIUM	168
3.1.1	Studienübersicht	168
3.1.2	Häufigkeit und Zeitverlauf der Rückfälle	171
3.1.2.1	Therapiestudien	171
3.1.2.2	Absetzstudien	174
3.1.2.3	Zeitverlauf der Rückfälle	178
3.1.3	Zur Symptomatik der Rückfälle	182
3.1.4	Zur Problematik der "Absetz-Psychosen"	185
3.1.4.1	Klinische Befunde	185
3.1.4.2	Experimentelle Befunde	188
3.1.5	Faktoren, die das Rückfallrisiko beeinflussen	189
3.1.5.1	Alter der Patienten	189
3.1.5.2	Geschlecht der Patienten	191
3.1.5.3	Psychopathologie und Krankheitsverlauf der Patienten	193
3.1.5.4	Lithium-Response	196
3.1.5.5	Absetz-Modus und Lithium-Metabolismus	197
3.1.5.6	Psychosoziale Faktoren	199
3.2	KÖRPERLICHE ABSETZSYMPTOME	202
3.3	ZUR DIFFERENTIALDIAGNOSE DER ABSETZSYMPTOME	205

LITERATUR

0. EINLEITUNG

Seit der Einführung der medikamentösen Therapie in der Psychiatrie haben die psychiatrischen Behandlungsmöglichkeiten einen grundlegenden Wandel erfahren. Heute sind Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium, Tranquilizer u.a. aus dem Spektrum psychiatrischer Behandlungsmöglichkeiten nicht mehr wegzudenken¹⁾. Mit der Einführung dieser Medikamente in den 50er Jahren ergab sich nicht nur die Möglichkeit, einen großen Teil akuter psychiatrischer Erkrankungen außerhalb psychiatrischer Einrichtungen zu behandeln; in vielen Fällen können darüber hinaus chronische und rezidivierende Krankheitsverläufe medikamentös beeinflusst und - durch zusätzliche psychotherapeutische und psychosoziale Intervention - dem Patienten die Möglichkeit zu sozialer Rehabilitation gegeben werden (29, 309).

DAVIS faßte 1975 die Ergebnisse von 24 kontrollierten Studien zur Langzeitbehandlung von schizophrenen Patienten zusammen und zeigte, daß mit Plazebo behandelte schizophrene Patienten im Vergleich zu neuroleptisch behandelten Patienten ein um das Zweifache größeres Rückfallrisiko haben (152). Auch DAVIS' Übersicht über die Studien zur Rückfallprophylaxe affektiver Erkrankungen ergab einen statistisch hochsignifikanten Vorteil der antidepressiv bzw. mit Lithium behandelten Patienten gegenüber der Plazebo-Gruppe (153).

1) (Wenn im folgenden von "Psychopharmaka" gesprochen wird, dann sind damit Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium gemeint. Das Absetzen z.B. der "minor tranquilizer" ist mit spezifischen Problemen verbunden, die hier nicht berücksichtigt werden sollen.)

Die insgesamt gut belegte Wirksamkeit von Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium darf aber nicht übersehen lassen, daß eine psychopharmakologische (wie jede andere medikamentöse) Langzeitbehandlung im Einzelfall immer wieder eine Abwägung von Nutzen und Risiko erfordert.

Eine Reihe von Gründen kann dabei das Absetzen der Medikamente erforderlich machen.

0.1 GRÜNDE FÜR DAS ABSETZEN VON PSYCHOPHARMAKA

Im folgenden sollen - ohne Anspruch auf Vollständigkeit - die wichtigsten Gründe aufgeführt werden, die das Absetzen zuvor langfristig verabreichter Psychopharmaka sinnvoll oder erforderlich machen können.

0.1.1 Response

Zunächst erfordert die bei einem jeweils unterschiedlich großen Teil der Patienten ("Responder") mögliche vollständige Remission der Krankheitssymptome, daß die Notwendigkeit einer weiteren medikamentösen Behandlung überprüft wird. Es scheint ethisch kaum vertretbar, einen Patienten dem Risiko einer langfristigen medikamentösen Behandlung auszusetzen, obwohl eine mehr oder weniger große Wahrscheinlichkeit besteht, daß der Patient auch ohne eine medikamentöse Behandlung keine Krankheitssymptome mehr ent-

wickelt.

Für die Patienten mit affektiven Psychosen versuchte ANGST (24, 25, cf. 281) das schwierige Problem einer Indikationsstellung für die medikamentöse Langzeitbehandlung durch Formulierung von Indikationskriterien zu klären. Das Ziel einer solchen differentiellen Indikationsstellung muß sein, die Zahl falsch positiver Indikationen zu vermindern. ANGST (24, 25) errechnete diese Kriterien anhand der bisherigen Phasenzahl der Patienten innerhalb eines definierten Zeitraumes.

Nachteil eines solchen Vorgehens ist, daß die Indikationskriterien nur retrospektiv gewonnen werden können, daß also möglicherweise ein Patient unnötigerweise weiterbehandelt wird, obwohl seine Krankheit (z.B. in höherem Alter des Patienten) zu spontanem Stillstand gekommen ist.

Auch unter den Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis gibt es eine (bisher nicht genau definierbare) Gruppe von Patienten mit einem vergleichsweise benignen Krankheitsverlauf, bei denen also auch ohne eine Dauermedikation eine spontane Verbesserung des psychischen Befindens eintritt (70, 125, 316, 567): besteht die Aussicht, daß ein (z.B. erstmalig erkrankter) Patient dieser Gruppe zugehörig ist, so sollte - u.U. nach der Behandlung der akuten Symptomatik - angesichts der Risiken einer neuroleptischen Langzeitbehandlung ein Absetzversuch gemacht werden, evtl. auch um eine intermittierende Behandlung einzulei-

ten (235, 645).

Es kann nur kurz darauf hingewiesen werden, daß diagnostische Kriterien in diesem Zusammenhang von wesentlicher Bedeutung sind. Ein nach dem weiten Schizophrenie-Begriff des DSM II als "schizophren" diagnostizierter Patient hat eine deutlich bessere Langzeit-Prognose als ein nach den strengeren Kriterien des DSM III diagnostizierter Patient (307).

Neben den "scheinbaren Respondern", den Patienten also, die sowohl mit als auch ohne eine medikamentöse Langzeitbehandlung kein Krankheitsrezidiv zeigen, stehen die eigentlichen "Responder", die Patienten also, die ohne Medikation einen Rückfall erleiden oder für die eine medikamentöse Behandlung eine Besserung der Symptome bedeutet.

Unklar ist, welchen Anteil an der gesamten Patientenzahl die verschiedenen Response-Gruppen haben:

Für die mit Lithium behandelten Patienten mit affektiven Psychosen liegen hierzu aus verschiedenen Arbeitsgruppen weitgehend übereinstimmende Angaben vor. Bei etwa 70 - 80% der Lithium-behandelten Patienten zeigt sich eine sehr gute ("Responder") oder teilweise Abnahme der Phasenhäufigkeit ("partielle Responder") (Übersicht bei 281).

Angaben zum Anteil der Responder bzw. Non-Responder bei Neuroleptika- und Antidepressivatherapie sind weniger einheitlich, was

u.a. auch auf die Heterogenität der schizophrenen und depressiven Erkrankungen zurückgeführt werden kann (cf. 4).

Auch bei Patienten mit guter Response kann z.B. nach einer längeren Behandlungszeit ohne Krankheitsrezidiv ein Absetzversuch sinnvoll sein. So hat SCHOU (609) vorgeschlagen, bei Lithium-Respondern nach einer symptomfreien Behandlungszeit von mehreren Jahren einen Absetzversuch zu machen, um diese Patienten nicht möglicherweise unnötig dem Risiko einer medikamentösen Behandlung auszusetzen.

Bei jeder der drei Medikamentengruppen wird ein Teil der Patienten keine Besserung zeigen (Non-Responder); z.B. bei Lithium ist damit bei etwa 20-30% der Patienten zu rechnen. In der Studie von DENCKER et al. (173) mußte nach einer dreijährigen Behandlung mit Depotneuroleptika die Medikation bei 28% der Patienten abgesetzt werden, da der Zustand der Patienten sich unter der Medikation weiter verschlechtert hatte, der Krankheitsverlauf also nicht beeinflußt werden konnte. In einzelnen Fällen kann es unter einer neuroleptischen Therapie auch akut zu einer paradoxen Verstärkung der Symptome kommen (43, 676).

Zwischen der Gruppe der Responder und der Non-Responder liegen die "partiellen Responder", die also eine gewisse, aber unvollständige Abnahme der Symptomatik zeigen. Bei diesen Patienten ist die Abwägung des Nutzens einer längerfristigen medikamentösen Behandlung gegenüber dessen Risiko von besonderer Bedeutung.

0.1.2 Nebenwirkungen

Das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen stellt sicher den häufigsten Grund dar, daß Psychopharmaka durch den Patienten selbst oder durch den Arzt abgesetzt werden (cf. 0.1.4). Da in jeder der drei hier berücksichtigten Medikamentengruppen spezifische Nebenwirkungen auftreten können, sollen diese getrennt dargestellt werden.

0.1.2.1 Nebenwirkungen der Neuroleptika

Unter den Nebenwirkungen der Neuroleptika stehen im Vordergrund die extrapyramidalmotorischen Bewegungsstörungen, v.a. die sogenannten Spätdyskinesien (tardive Dyskinesien), deren Zusammenhang mit langjähriger Gabe von Neuroleptika als gesichert gelten kann. Von besonderer Bedeutung ist dieser Symptomenkomplex wegen der Häufigkeit seines Auftretens (in einzelnen Untersuchungen bei bis zu 56% der Patienten) und weil die Therapie von Spätdyskinesien ein nach wie vor ungelöstes Problem darstellt (16, 32, 46, 142, 263, 661, 717).

Weiterhin wurde eine Reihe von Nebenwirkungen der Neuroleptika auf die Haut, die Augen, die endokrinen und vegetativen Funktionen beschrieben (49, 355, 616, 620).

Vor allem bei nichthospitalisierten, eventuell berufstätigen Patienten können durch Neuroleptika induzierte Veränderungen der Konzentrations- und Lernfähigkeit eine erhebliche Beeinträchti-

gung darstellen (77, 527, 541, 666).

Unter den psychischen Nebenwirkungen der Neuroleptika bedürfen vor allem die pharmakogenen Depressionen wegen der potentiellen Suizidgefahr besonderer Beachtung (311, 321, 479, 709, 711).

0.1.2.2 Nebenwirkungen der Antidepressiva

Bei den Antidepressiva (vor allem bei den bisher gebräuchlichsten klassischen, trizyklischen Antidepressiva) beruhen die am häufigsten geäußerten Nebenwirkungen auf der anticholinergen Komponente der meisten dieser Präparate: Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsbeschwerden und Akkomodationsstörungen sind auf diese anticholinerge Wirksamkeit zurückzuführen (674). Auch delirante Syndrome können (evtl. vor allem bei älteren Patienten) bereits unter üblichen therapeutischen Dosen auftreten (220, 261, 551, 674).

Bei kardial gesunden Patienten stellen die kardiovaskulären Effekte vor allem der trizyklischen Antidepressiva meist belanglose, oft nur in leichten orthostatischen Störungen bestehende Symptome dar. Vereinzelt kann es aber auch bei herzgesunden Patienten zu Arrhythmien kommen (64, 220, 255, 256, 616, 683). Vor allem bei älteren Patienten mit vorgeschädigtem Herzen ist daher bei der Anwendung von trizyklischen Antidepressiva (besonders vom Imipramin-Typ, 256) wegen deren chinidinartigen Effekten besondere Vorsicht geboten.

Unter einer Behandlung mit Antidepressiva können weiterhin neurologische Symptome wie Schwindel, Tremor, periphere Neuropathie, Krampfanfälle sowie hypokinetisch-akinetische Syndrome auftreten (133, 188, 220, 403, 433). Dies gilt besonders auch für Antidepressiva mit deutlicher antidopaminergem Wirkung (wie z.B. Amoxapin, 409).

Akut auftretende allergische Reaktionen sind unter Antidepressiva selten, können aber ein plötzliches Absetzen notwendig machen (cf. 186). Endokrinologische Veränderungen wie Prolaktinämie mit Galaktorrhoe, Störungen der Sexualfunktionen etc. können für den Patienten eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellen und einen Absetzversuch erforderlich machen (19, 36, 58, 384, 385).

Zuletzt sind auch hier Veränderungen der psychischen und intellektuellen Funktion zu nennen; u.a. können Gedächtnisstörungen (v.a. bei deutlich anticholinerg wirksamen Antidepressiva, 407) auftreten. Neben den bei Beginn einer antidepressiven Behandlung gelegentlich auftretenden manischen Syndromen sind nach längerfristiger Behandlung vereinzelt "rapid cycling"-Verläufe beobachtet worden (668, 691), wobei allerdings nicht eindeutig klärbar ist, welchen Anteil die Antidepressiva bei der Entstehung dieser Krankheitsverläufe haben.

0.1.2.3 Nebenwirkungen des Lithium

Es ist weitgehend anerkannt, daß das Risiko erheblicher Nebenwirkungen bei einer Lithium-Behandlung relativ gering ist (39, 428). Dennoch gibt es eine Reihe von Lithium-induzierten Nebenwirkungen (cf. den Übersichtsartikel von VESTERGAARD, 684), die vor allem im Rahmen einer Langzeitbehandlung eine deutliche Beeinträchtigung der Patienten darstellen können. So fanden BECH et al. (52) in einer retrospektiven Untersuchung von 76 langfristig mit Lithium behandelten Patienten, daß bei 12 (16%) dieser Patienten Lithium wegen unerwünschter Wirkungen abgesetzt werden mußte. In der großen retrospektiven Studie von McCREADIE et al. (456) war dies bei 28% der Patienten der Fall. Dabei war bei den Patienten, bei denen bereits innerhalb des ersten Jahres der Behandlung Lithium wieder abgesetzt wurde, in 33% der Fälle das Auftreten von Nebenwirkungen der Grund für die Beendigung der Behandlung.

Unter den Nebenwirkungen des Lithium sind zunächst die extrapyramidalen Bewegungsstörungen zu nennen, die sich in den meisten Fällen als feinschlägiger Tremor äußern und nach COPPEN et al. (136) vor allem bei Lithium-Plasmaspiegeln 0.80 mmol/l auftreten. Der Tremor zeigt oft in den ersten Wochen einer Lithium-Behandlung eine spontane Remission, kann aber auch bei bis zu 50% der Patienten persistieren und eine erhebliche Einschränkung der Arbeitsfähigkeit darstellen (3, 52, 75, 279, 365). Dies gilt nach DECKWITZ et al. (163) vor allem bei Patienten, denen zusätzlich zu Lithium noch Neuroleptika oder Antidepressiva verabreicht

werden.

In einzelnen Fällen kann es auch zu anderen Parkinson-ähnlichen Symptomen wie Rigor oder Akathisie kommen (365). Bei Patienten mit Neuroleptika-induzierten Spätdyskinesien kann Lithium eine Verstärkung dieser Bewegungsstörungen provozieren (148, 443, 731).

Eine große Rolle spielt in der vorliegenden Literatur die Frage, ob eine langdauernde Anwendung zu einer möglicherweise irreversiblen Schädigung der Nieren führen kann. Diese Frage gewinnt dadurch eine besondere Bedeutung, daß Lithium nahezu vollständig durch die Nieren ausgeschieden wird, die Einstellung eines stabilen und therapeutisch wirksamen Lithium-Spiegels also von einer normalen Nierenfunktion abhängt.

Die Beobachtung von morphologischen Nierenveränderungen (320) konnte in weiteren Untersuchungen nicht bestätigt werden (487, 608, 684, 685). Auch die gelegentlich geäußerte Vorstellung, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) werde durch eine Lithium-Dauerbehandlung deutlich gesenkt (cf. 159, 430), ist von den meisten Autoren nicht bestätigt worden (cf. 684). Von einer Lithiumbehandlung beeinflußt wird dagegen offenbar die Fähigkeit der Niere, den Urin zu konzentrieren: das Antidiuretische Hormon (ADH) scheint unter einer Lithium-Therapie eine eingeschränkte Wirksamkeit auf distalen Tubulus und Sammelrohr zu haben, was zu den seit langem bekannten, einem renalen Diabetes insipidus entsprechenden Symptomen von Polyurie und sekundärer Polydipsie

führen kann (52, 80, 422, 430, 455, 689).

Neben der häufigen Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion (279, 337) sind als weitere unerwünschte Wirkungen einer Lithium-Dauertherapie zu nennen Schlafstörungen (402), Gewichtszunahme (260), Kopfschmerzen, Hautveränderungen, etc. (279, 481, 579).

Weniger beachtet wurden in den bisherigen Studien, die sich mit den Nebenwirkungen einer Lithium-Behandlung beschäftigten, die Veränderungen der intellektuellen und psychischen Funktionen der Patienten (diese werden z.B. in dem Übersichtsartikel von VESTERGAARD (684) überhaupt nicht aufgeführt). Konzentrationsschwäche und Gedächtnisstörungen äußerten in der Studie von BECH et al. (52) 53% der Patienten, in der neuen Untersuchung von McCREADIE & MORRISON (455) 45%. Eine verminderte Vigilanz, reduzierte Spontanaktivität, eingeschränkte intellektuelle Leistungsfähigkeit und allgemein eine reduzierte Erlebnisfähigkeit können im Rahmen einer langfristigen, rezidivprophylaktischen Behandlung eine erhebliche Beeinträchtigung darstellen und vor allem bei Patienten, die über mehrere Jahre ohne eine psychotische Krankheitsphase gewesen sind, einen Absetzversuch erforderlich machen (3, 39, 176, 223, 282, 435, 481, 486).

Hinzuweisen ist in diesem Zusammenhang zuletzt noch auf das erhöhte Risiko unerwünschter Wirkungen bei Patienten, denen zugleich mit Lithium noch ein Neuroleptikum verabreicht wird (608): die Gefahr schwerer Intoxikationserscheinungen und möglicherweise

irreversibler Schäden scheint bei einer solchen Kombinationsbehandlung deutlich größer zu sein als bei alleiniger Lithium-Gabe (63, 128, 163, 373, 618, 639).

0.1.3 Äußere Gründe

Bei allen Psychopharmaka muß beim Auftreten körperlicher Erkrankungen, Operationen etc. die Medikation überprüft werden. Interaktionen von nichtsteroidalen Antiphlogistika mit Lithium, von Narkotika mit Antidepressiva und Lithium usw. können die Nebenwirkungen jeweils verstärken und zu toxischen Symptomen führen (208, 209, 612, 659).

Im Falle des Lithium können Krankheiten, die mit Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes einhergehen (Diarrhoe, Erbrechen, Fieber) ein Absetzen notwendig machen, um das Risiko einer Lithium-Intoxikation zu vermeiden (247, 489, 507, 618). Ähnliches gilt für Antidepressiva und Neuroleptika bei Erkrankungen, die mit einer Einschränkung der Leberfunktion einhergehen (cf. 518).

Auch bei Gabe psychotroper Substanzen während einer Schwangerschaft ist genau zu überprüfen. So haben z.B. Berichte über gehäuft auftretende Mißbildungen vor allem von Herz und großen Gefäßen bei Kindern von Lithium-behandelten Frauen (604, 694) trotz der Vorläufigkeit dieser Beobachtungen zu der Meinung geführt, daß Lithium bei Frauen, die eine Schwangerschaft wünschen

bzw. bei denen eine Schwangerschaft eingetreten ist, mindestens für das erste Trimenon abgesetzt werden sollte (608, 659). Auch die Gabe von Neuroleptika (während einer Schwangerschaft häufig auch als Antiemetika verabreicht) ist nach der jüngsten Untersuchung von EDLUNG & CRAIG (198) zumindest in der 4. bis zur 10. Woche der Schwangerschaft zu vermeiden.

0.1.4 Compliance

Zuletzt darf nicht übersehen werden, daß bei einer langfristigen medikamentösen Behandlung die aktive Mitwirkung des Patienten von grundlegender Bedeutung ist. Es ist häufig beschrieben worden, daß sich seit der Einführung der Neuroleptika die Patientenpopulation psychiatrischer Kliniken wesentlich gewandelt hat: die durchschnittliche stationäre Behandlungsdauer hat konstant ab-, die Anzahl der Hospitalisierungen dagegen zugenommen (103, 204, 544, 707). Mehrere Untersucher kamen übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß diese relative Zunahme der Wiederhospitalisierungen vor allem auf eine unregelmäßige Einnahme der verordneten Medikamente zurückzuführen sei (150, 254, 304, 394, 449, 523, 541). Der Anteil der Non-Compliance lag in der Studie von HARE & WILCOX (304) unter ambulanten Patienten bei 48% (cf. 663, 678), unter Tagespatienten bei 37% und unter den stationären Patienten immerhin noch bei etwa 20% (cf. 226).

VAN PUTTEN (678) zeigte, daß 89% der nur unregelmäßig die verschriebenen Neuroleptika einnehmenden Patienten über extrapyrami-

dalmotorische Störungen (Akathisie, Akinesie, Tremor oder Dystonien in der Reihenfolge der Häufigkeiten) klagten (cf. 457).

HULLIN et al. (336) fanden bei 10 von 15 Patienten, die trotz einer Lithium-Dauerbehandlung mit einer manischen Phase hospitalisiert worden waren, Lithiumspiegel unter 0.6 mmol/l, bei sechs dieser Patienten war überhaupt kein Lithium mehr nachweisbar.

Die Literaturübersicht von VAN PUTTEN (677) zeigt, daß etwa 20 - 30% der langfristig mit Lithium behandelten Patienten die Medikation selbst absetzen. Neben unerwünschten Wirkungen beeinflusst auch die soziale und psychische Situation des Patienten die Compliance: So sah KRUCKO (394) einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der Integration eines Patienten im Familienbereich und regelmäßiger Tabletteneinnahme; in anderen Studien zeigten weibliche, ältere und verheiratete Patienten eine bessere Compliance (415, 663).

Auch ABOU-SALEH & COPPEN (3) wiesen auf den Zusammenhang zwischen den während einer antidepressiven Behandlung auftretenden Nebenwirkungen und der Compliance der Patienten hin. Sie sahen darüberhinaus aber auch eine Korrelation zwischen der Häufigkeit von Nebenwirkungen und Persönlichkeitsvariablen (z.B. Neurotizismus) der Patienten.

0.2 ZIEL DER ARBEIT

Das Ziel der folgenden Literaturübersicht ist zunächst, die klinische Symptomatik der nach dem Absetzen von Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium möglichen Absetz-Symptome darzustellen. Darüberhinaus soll aufgrund der vorliegenden Literatur das Risiko solcher Absetzsymptome bestimmt werden. D.h., es soll versucht werden, aus der Literatur differentielle Gesichtspunkte zur Abschätzung dieses Risikos zu gewinnen, indem Faktoren namhaft gemacht werden, die 1. das Risiko einer Exazerbation bzw. des erneuten Auftretens der psychiatrischen Grunderkrankung nach einer Unterbrechung der Therapie und 2. das Auftreten von somatischen und psychischen "Entzugserscheinungen" (Absetz-Symptomen) beeinflussen können.

Wir versuchten, mit Hilfe einer computerisierten Literatursuche (DIMDI), über den Index Medicus sowie über die bibliographischen Angaben der einzelnen Artikel eine möglichst vollständige Zusammenstellung der bis Mitte 1985 erschienenen Literatur zu erreichen. Bei allen über die engere Thematik der Absetz-Symptome hinausgehenden Fragen beschränkten wir uns angesichts der nahezu unüberschaubar gewordenen Literatur auf einige wichtige Studien. Dies gilt vor allem bei der Darstellung pathophysiologischer und biochemischer Theorien zur Genese von Absetz-Symptomen. Hier sind zunächst die Studien berücksichtigt worden, in denen explizit die Absetz-Symptome thematisiert werden, ohne daß im hier vorgegebenen Rahmen eine ausführliche Darstellung und Diskussion der physiologischen und pathophysiologischen Grundlagen erfolgen kann.

1. ABSETZEN VON NEUROLEPTIKA

Die Frage nach Absetz-Symptomen muß sich im Falle der Neuroleptika vor allem auf Studien stützen, in denen die therapeutische Wirksamkeit der Neuroleptika überprüft wird. Ziel der Forschung war hier bisher eine - meist langfristige - Beobachtung der Krankheitsverläufe während oder nach einer neuroleptischen Behandlung. Unmittelbar auf das Absetzen von Neuroleptika folgende somatische und psychopathologische Veränderungen wurden mit wenigen Ausnahmen nur unsystematisch in Form von Einzelbeobachtungen mitgeteilt.

Dementsprechend liegt das Schwergewicht in diesem Kapitel zunächst auf der Frage nach dem Rückfallrisiko von Patienten, bei denen Neuroleptika abgesetzt wurden sowie auf der Suche nach möglichen Prädiktoren für dieses Rückfallrisiko.

1.1 AUFHEBUNG DER THERAPEUTISCHEN WIRKSAMKEIT:

Das Rückfallrisiko nach dem Absetzen von Neuroleptika

1.1.1 Studienübersicht

Die folgenden Tabellen geben die Ergebnisse der Absetzstudien wieder, in denen die Häufigkeit von psychotischen Rückfällen nach dem Absetzen von Neuroleptika bei ambulanten (Tab. 1a und b) sowie bei stationären Patienten (Tab. 2a und b) untersucht wurde. In den Tabellen sind die Zahl der untersuchten Patienten sowie einige Basisdaten (mittleres Alter, Dauer der Krankheit / der Hospitalisation, Dauer der neuroleptischen Behandlung) aufgeführt. Weiterhin ist die Studiendauer angegeben und das Kriterium, nach dem bei den Patienten eine psychische Veränderung als "Rückfall" gewertet wurde (s. Kap. 1.1.2.1). Die letzte Spalte gibt die prozentuale Häufigkeit von Patienten mit psychotischen Rückfällen in der Gruppe der abgesetzten sowie gegebenenfalls in der Kontrollgruppe wieder.

	n	Pat.	St.	Krit.	Rückfälle
TUTEUR et al., 1959 (669)	57	K: 7.2 (1-28)	16 Mo.	4	56%
WOLD, 1960 (721)	6	A: 37.2 (33-42) H: 5	5 Mo.	1	83%
RAJOTTE & DENBER, 1963 (566)	P:50 K:50	A: 37.3 (20-59) H: 2.1	2 J.	2	52%/32%
POLIZOS et al., 1973 (546)	34	A: 6 - 12 N: 0.5-1.3	2 Wo.	1	94%
HOGARTY et al., 1976 (330)	43	N: > 2	1 J.	3	66%
LAUGHREN et al., 1979 (411)	11	A: 21-59 N: 5.1 (0.3-14)	4 Wo.	4	27%
CAPSTICK, 1980 (95)	59		2 J.	3	80%
DENCKER et al., 1980 (175)	32	A: 42.4 K: > 3 N: 2	2 J.	1	81% (1 J) 94% (2 J)
LEFF & VAUGHN, 1981 (417)	P:16 K:21	A: 16-55 N: 2	2 J.	4	50%/14% (9M) 65%/19% (2J)
HERZ et al., 1982 (318)	19		8 Wo.	4	26%

Tabelle 1 A: Rückfallrisiko nach dem Absetzen von Neuroleptika:
Nicht kontrollierte oder offene Studien mit ambulanten
Patienten (Legende S. 25)

	n	Pat.	St.	Krit.	Rückfälle
ENGELHARDT et al., 1960 (201)	P:56 K:62	A: 18-24 K: 1	18 Mo.	2	29%/5%
GROSS et al. 1960 (292)	P:56 K:34	N: 1	7 Mo.	4	73%/9%
GROSS, 1960 (293)	P:98 K:46		6 Mo.	4	51%/13%
CLARK et al., 1963 (123)	P:57		12 Wo.	5	Unter Placebo signifikant häufiger Rückfälle
PASAMANICK et al., 1964 (525)	P:56 K:128		18 Mo.	2	45%/17%
ENGELHARDT et al., 1967 (204)	P:142 K:152	A:18-44 K: 1	4 J.	2	30%/15% (1J) 32%/21% (4J)
LEFF & WING, 1971 (415)	P:12 K:18		1 J.	1	83%/33%
HIRSCH et al., 1973 (322)	P:38 K:36	A:43.5 K:0-34 N:0.2-2	9 Mo.	1 2	66%/ 8% 58%/19%
DONLON & BLACKER, 1973 (192)	P:30	A:40 (21-58) K: 9.5 (2-31)	2 Wo.	3	90%
HOGARTY et al., 1973 (326)	P:174 K:187	A:34.4 (18-55)	2 J.	3	67%/31% (1J) 80%/48% (2J)
1973A (328)				2	41%/21% (1J)
CLARK et al., 1975 (124)	P:9 K:26	A:42.8 (24-60) K:11.6 (2-30)	24 Wo.	4	56%/15%
MEADOW et al., 1975 (458)	P:26	A:38 K:11	2 Wo.	4	92%
RIFKIN et al., 1977 (581)	P:22 K:51	A:23.3 (17-38)	1 J.	1	68%/10%
KANE et al., 1979 (366)	P:8 K:8	A:26.7 K: 6.2 N: 0.5	6 Mo.	1	88%/25%
CHEUNG, 1981 (112)	P:15 K:13	A:39.9 K:10.2	18 Mo.	1	62%/13%

	n	Pat.	St.	Krit.	Rückfälle
KANE et al., 1982A (367)	P:17 K:11	A:21.9	1 J.	1	41%/ 0%
MÜLLER, 1982 (478)	P:25 K:25	A:33.4 K: 1.5	1 J.	1	72%/ 8%
NISHIKAWA et al., 1982 (505)	P:35 K:20	A:33.3 K: 7.6	1 J.	4	100%/80%
GARDOS et al., 1984 (245)	P:36	A:45.8 $\pm$ 8.9 (28-65) N:13.4 $\pm$ 5.7 (3-21)	4 Wo.	1	33%
NISHIKAWA et al., 1984 (506)	P:13 K:74	A:39.4 K: 8.2	1 J.	4	100%/47%
WISTEDT, 1981 B (708) 1984 (710)	P:16 K:22	A:43.1 (24-65) K:13.3 (4-43) N: 5.2 (1-17)	6 Mo.	1 2	63%/27% 31%/ 0%

Tabelle 1 B: Rückfallrisiko nach dem Absetzen von Neuroleptika:
Kontrollierte und doppelblinde Studien mit ambulanten
Patienten (Legende S. 25)

	n	Pat.	St.	Krit.	Rückfälle
DENBER & BIRD, 1955, (169) 1957 (170)	232	N: 0.8	6 Mo.	4	38%
OLSON & PETERSON, 1960 (512)	127		6 Mo.	3	74%
ROTHSTEIN, 1960 (589)	17	A: 45.2 H: 8.4 N: 0.5	3 Mo.	3	6%
JUDAH et al., 1961 (357)	87		5 Mo.	4	59%
	519		3 Mo.	4	72%
ROTHSTEIN et al., 1962 (590)	18	A: 51.5 H: 17.9 N: 1	25 Wo.	3	22%
ABENSON, 1969 (1)	161	A: 28-59	3 Mo.	5	v.a. bei männl Patienten Ver- stärkung von Denkstörungen und Paranoia
RASSIDAKIS et al., 1970 (568)	P:43 K:41	A: 46.1 (26-74) K: 20.9 (3-45)	8 Mo.	4	58%/34%
MORGAN & CHEADLE, 1974 (475)	74	A: 19-57 K: 11.7 (0.5-34)	6 Mo.	1 4	33% 88%
BURNETT et al., 1975 (89)	24	A: 44.5 K: 23.1	1 Mo.	3	13%
MARDER et al., 1979 (446)	22	A: 21.5 (18-31)	1 Mo.	4	64%
BROWN & LAUGHREN, 1981 (84)	28	A: 28-66 N: 4-25	40 Wo.	3	89%
WEINBERGER et al., 1981 (692)	20	A: 28 (20-42)	1 Mo.	4	40%
ZANDER et al., 1981 (726)	17	A: 43.6 K: 20 H: 13.1 N: 13.3	1 Mo.	1	24%

Tabelle 2 A: Rückfallrisiko nach dem Absetzen von Neuroleptika:
Nicht kontrollierte oder offene Studien mit stationären
Patienten (Legende S. 25)

	n	Pat.	St.	Krit.	Rückfälle
ZELLER et al., 1956 (727)	P:83 K:65	N: 0.6	1 Mo.	4	68%/17%
GOOD et al., 1958 (269)	P:28 K:84	A: 22-50 H: 0.2 N: 0.1-1.5	6 Mo.	5	Nach 3 Mo. keine Differenz. Nach 6 Mo. Plazebo signifikant schlechter
SHAWVER et al., 1959 (625)	P:40 K:80	A: ~ 50 N: 0.5	6 Mo.	4	18%/ 5%
DIAMOND & MARKS, 1960 (180)	P:20 K:20	A: 46.3 (36-56) H: 11.5	6 Mo.	4	70%/25%
BLACKBURN & ALLEN, 1961 (68)	P:28 K:25	A: 20-40 H: 3.8 (0.3-11)	16 Wo.	3 4	43%/ 4% 54%/24%
SCHIELE et al., 1961 (599)	P:20 K:60	A: 40.6 H: 10.0	16 Wo.	4	60%/ 3%
ADELSON & EPSTEIN, 1962 (6)	P:90 K:191	A: 20-50 H: 2-10	4 Mo.	4	90%/49%
DEWAR & ROSS, 1962 (179)	P:16	A: 46 H: 10.5	6 Wo.	5	Eher Besserung unter Plazebo
FREEMAN & ALSON, 1962 (229)	P:46 K:48	A: 43.7 H: 12.2	6 Mo.	3	28%/13%
WHITTACKER & HOY, 1963 (698)	P:13 K:26	A: 50 (27-66) H: 16.5 (1.5-38) N: 1.3 (0.7-2.5)	10 Wo.	3	23%/ 8%
CAFFEY et al., 1964 (93)	P:171 K: 88	A:40 H:10 N: 0.3	16 Wo.	3	45%/ 5%
MARJERRISON et al., 1964 (447)	P:31 K:47	A:47 K:19 N: 1	5 Mo.	5	Plazebo signi- fikant schlech- ter
GARFIELD et al., 1966 (246)	P:18 K:9	A:42 (22-59) H:11.4 (0.8-35) N:0.5	6 Mo.	4	31%/11%

	n	Pat.	St.	Krit.	Rückfälle
GREENBERG & ROTH, 1966 (278)	P:42	A: 42.3 H: 12.9 N: 2.4	48 Wo.	3	56%(12 Wo.) 69%(24 Wo.) 84%(48 Wo.)
MELNYK et al., 1966 (460)	P:20 K:20	K: 12.2 (1-33) H: 1.5 (0.1-3.4)	6 Wo.	1	50%/ 0%
HUGHES & LITTLE, 1967 (334)	P:21	A: 57 (26-74) H: 10 (0.5-44)	6 Mo.	3	19%
RAVARIS et al., 1967 (527)	P:34		46 Wo.	4	88%
MORTON, 1968 (477)	P:20 K:20	A: 25-55 H: 2 N: 1.5	6 Mo.	4	70%/25%
PRIEN & COLE, 1968 (555)	P:189 K:573	A: 41.6 H: 13.1 (2-34)	24 Wo.	3	42%/18%
PRIEN et al., 1969 (558)	P:107 K:218	A: 42 H: 15	24 Wo.	3	56%/20%
BARO et al., 1970 (45)	P:13 K:25	A: 24-71	10 Wo.	1	100%/ 0%
DEGKWITZ et al., 1970 (162)	P:53 K:35	A: 23-71 N: 1-10	14 Wo.	1	66%/ 6%
GOTTSCALK et al., 1970 (276)	P:74	A: 42.9 (24-54) H: 11 (0.5-25) N: 0.5	4 Wo.	4	5%
HERSHON et al., 1972 (314)	P:32 K:30	A: 56.9 N: 9.3 (4-13)	16 Wo.	3	28%/ 7%
PAUL et al., 1972 (527)	P:26 K:26	A: 44.3 H: 16	17 Wo.	5	Kein Unter- schied
ANDREWS et al., 1976 (21)	P:17 K:14	A: 68.0 H: 21.6	42 Wo.	1	35%/ 7%
BRANCHEY et al., 1981 (76)	P:11 K:10	A: 27-62	6 Mo.	2	76%/18%

Tabelle 2 B: Rückfallrisiko nach dem Absetzen von Neuroleptika: Kontrollierte und doppelblinde Studien mit stationären Patienten (Legende S. 25)

Legende zu Tabelle 1 und 2:

n: Zahl der untersuchten Patienten

Bei Kontrollgruppe: P: Plazebo-Gruppe (Neuroleptika abgesetzt)

K: Kontroll-Gruppe (Neuroleptika weiter)

Pat.: Beschreibung der untersuchten Patienten

A: mittleres Alter (Jahre)

(in Klammern: Altersbereich)

K: mittlere Krankheitsdauer (Jahre)

(in Klammern: Minimal- und Maximalwerte)

H: mittlere Hospitalisationsdauer (Jahre)

(in Klammern: Minimal- und Maximalwerte)

N: mittlere Dauer der Behandlung mit Neuroleptika (Jahre)

(in Klammern: Minimal- und Maximalwerte)

St: Studiendauer in Wochen (Wo.), Monaten (Mo.) oder Jahren (J.)

Krit.: Rückfallkriterium (s.Kap. 1.1.2.1)

1: "major relapse", psychotische Exazerbation

2: Rehospitalisierung

3: Neuroleptika werden wieder angesetzt

4: Psychische Verschlechterung, unklare Kriterien

5: Keine prozentualen Angaben möglich

Rückfälle: Häufigkeit von Rückfällen

(bei Studien mit Kontroll-Gruppe gibt die erste Zahl die Rückfallquote in der Plazebo-Gruppe an, die zweite die in der neuroleptisch weiterbehandelten Kontroll-Gruppe).

Bei längerdauernden Studien sind z.T. Rückfallraten zu verschiedenen Zeitpunkten angegeben.

Bevor die Ergebnisse dieser Studien genauer dargestellt werden, soll zunächst auf methodische Fragen eingegangen werden. Einige der folgenden Überlegungen zur Methodik der Neuroleptika-Absetzstudien gelten übertragen auch für die entsprechenden Untersuchungen mit Antidepressiva und Lithium. Sie werden jedoch in diesem Kapitel dargestellt, da bisher nur im Rahmen der Erforschung der therapeutischen Wirksamkeit von Neuroleptika eine umfassende Diskussion methodischer Fragen stattgefunden hat.

1.1.2 Zur Methodik

TOBIAS & MacDONALD (666, cf. 438) stellten Methodik und Resultate von 50 Absetzstudien dar und zogen aus ihrer Übersicht die Schlußfolgerung, daß aufgrund schwerwiegender methodischer Mängel bisher keine definitive Aussage über den Effekt des Absetzens von Neuroleptika gemacht werden dürfe. Diese Mängel betreffen nach TOBIAS & MacDONALD vor allem eine unzureichende Beschreibung der Selektionskriterien und der Patientenpopulationen, zu kleine Patientenzahlen, unklare Rückfallkriterien, Fehler im Studiendesign, Bruch der Blindheit der Untersucher u.a. (cf. entsprechende Kritik in 21, 451, 452, 155). In der Tat macht die Unterschiedlichkeit der vorliegenden Studien eine gemeinsame Auswertung schwierig. Auf einige hier zu berücksichtigenden Faktoren soll kurz eingegangen werden.

1.1.2.1 Rückfallkriterien

Wir fanden fünf unterschiedliche Rückfallkriterien, wobei in den einzelnen Studien häufig von mehreren Kriterien gleichzeitig Gebrauch gemacht wurde:

1.) Etwa ein Viertel der vorliegenden Studien bewertete als "Rückfall" eine Exazerbation der psychiatrischen Grundkrankheit mit dem Auftreten oder der Verstärkung florider Symptome z.B. im Sinne von psychotischen Denk- und Wahrnehmungsstörungen (45, 475,

366), einer psychotischen Störung der sozialen Beziehungen (721, 581) oder im Sinne von Verhaltensauffälligkeiten, die als eindeutige Anzeichen eines drohenden psychotischen Schubs gewertet wurden (726, 366).

2.) In den Studien von ENGELHARDT et al. (201, 204), RAJOTTE & DENBER (566) und HOGARTY et al. (330) mit ambulanten oder aus der Klinik entlassenen Patienten wurde die Wiederaufnahme in die stationäre Behandlung als Kriterium verwendet. HOGARTY et al. (328, 329) zeigten, daß dieses Kriterium einen strengeren Maßstab darstellt als etwa die Wiederverordnung von Neuroleptika: Während 67.5% der Plazebo-behandelten Patienten dieser 9-monatigen Untersuchung wieder auf als wirksam bekannte Medikamente umgestellt werden mußten, bedurften nur 41% der Patienten einer erneuten Hospitalisierung.

3.) Ein weiteres häufig gebrauchtes Kriterium ist der Anteil von Patienten, bei denen die Neuroleptika wieder angesetzt werden mußten. Es liegt auf der Hand, daß sehr große Unterschiede bestehen können in der Bestimmung des Zeitpunktes, an dem "der behandelnde Arzt das Gefühl hat, daß die Wiederaufnahme der Medikation indiziert ist" (590) oder in der Bestimmung eines Verhaltens, das "der Rest des Hospitals zu störend fand um toleriert werden zu können" (475).

ROTHSTEIN et al. (590) verweisen in diesem Zusammenhang auf die sehr unterschiedliche Toleranz gegenüber einer psychopathologischen Verschlechterung z.B. im Vergleich von offenen und ge-

schlossenen Stationen. Noch deutlicher wird dies natürlich bei ambulant behandelten Patienten: so berichten z.B. HERZ et al. (318), daß bei einem Patienten die neuroleptische Medikation wieder angesetzt werden mußte, weil die Familie des Patienten Angst hatte, diesen ohne die gewohnte Medikation in ihrer Gegenwart zu haben. Wie variabel dieses Kriterium ist, zeigt auch die von MORGAN & CHEADLE (475) durchgeführte retrospektive Untersuchung der Krankengeschichten von 74 hospitalisierten chronisch schizophrenen Patienten, bei denen zeitweise die Neuroleptika abgesetzt worden waren: bei 33% dieser Patienten mußten die Neuroleptika wegen einer akuten psychotischen Phase wieder verordnet werden, bei weiteren 29% wegen einer deutlichen Verhaltensstörung, bei 10% wegen eines Rückzugs aus den sozialen Kontakten und bei 16% wegen eines den Hospitalbetrieb störenden Verhaltens.

Neben den genannten Faktoren (Einstellung der Untersucher, der Familie etc.) entsteht eine weitere Variationsbreite dadurch, daß bereits die einem psychotischen Schub vorangehenden und von DOCHERTY et al., 189, (s. Exkurs S. 30 ff.) in verschiedenen Phasen eingeteilten Prodromalsymptome als Symptome eines "Rückfalles" angesehen werden können. In einer systematischen Untersuchung der Entscheidungen über eine stationäre Aufnahme von 1463 Patienten identifizierten MEZZICH et al. (468) eine Reihe von Symptomen, deren Auftreten statistisch signifikant mit der Entscheidung zu stationärer Behandlung korrelierten (z.B. depressive Verstimmung, bizarres Verhalten, Halluzinationen, Denkstörungen,

etc.): nahezu alle der von DOCHERTY et al. (189) als charakteristisch für die einzelnen Phasen eines beginnenden Rückfalles bezeichneten Symptome sind hier genannt.

Wegen der klinischen und methodischen Bedeutung, die daher die Identifizierung der Symptome eines sich langsam entwickelnden psychotischen Rückfalles hat, soll im folgenden Exkurs eine kurze Beschreibung dieser Symptome gegeben werden.

Exkurs: Stadien psychotischer Dekompensation

Im Rahmen der Effektivitätsprüfung von antipsychotischen Medikamenten und im Rahmen der Prüfung von Interventionsstrategien erfolgte auch eine verstärkte Beobachtung der klinischen Verläufe der Patienten. Es zeigte sich, daß zwischen einem in Remission befindlichen Krankheitsverlauf und einer akuten psychotischen Phase eine Reihe von Zwischenstufen identifiziert werden kann (651, 310). So beschrieben HERZ & MELVILLE (317), daß nach der Beurteilung der Patienten nur in 7 - 8% der Fälle weniger als ein Tag zwischen dem Auftreten von Symptomen und der stationären Aufnahme gelegen hätten. Insgesamt hatten etwa 70% der Patienten und über 90% der Familienangehörigen einer akuten psychotischen Phase vorausgehende Veränderungen im Denken, Fühlen und Verhalten festgestellt. Die Latenz zwischen der ersten

Beobachtung solcher Veränderungen und der Hospitalisation lag bei etwa der Hälfte der Patienten bei weniger als einem Monat, bei etwa 30% der Patienten etwa bei einer Woche.

Ausgehend von einer Übersicht über 17 zwischen 1938 und 1975 veröffentlichten Studien teilten DOCHERTY et al. (189) den Prozeß der psychotischen Exazerbation in fünf Stadien ein:

1.) "Overextension": in diesem Stadium haben die Patienten das Gefühl, von Angst und emotional erregenden Stimuli überflutet zu werden, die Kontrolle über ihr Denken und Wahrnehmen zu verlieren. Appetitsteigerung, Libidoverlust und auch endokrine und vegetative Veränderungen zeigen ein hohes Maß an "Streß" an (192). Symptomatisch beobachtet man Angst, ein vermindertes Leistungsvermögen, Irritierbarkeit und Zerstreutheit. DONLON & BLACKER (192) wiesen darauf hin, daß in dieser Phase auch somatische, als hypochondrisch mißverständbare Beschwerden geäußert werden (cf. 510).

2.) "restricted consciousness": Langeweile, Apathie, Gleichgültigkeit sind typische Symptome in dieser Phase. Die Patienten ziehen sich sozial und in ihrer Wirklichkeitswahrnehmung auf sich selbst zurück. Neben somatischen Beschwerden wie Appetitlosigkeit, Schlafstörungen u.ä. werden Hoffnungslosigkeit, Selbstmordideen, Unbefriedigtheit und Einsamkeit geäußert. HERZ

(315, 316) verstand die Symptome dieser Phase als den Versuch einer Abwehr der Psychose; auch BROWN et al. (83) sahen in der Tendenz zu sozialem Rückzug einen Schutzmechanismus gegenüber einem drohenden Rückfall, indem die Patienten versuchten, sich aus einer als emotional bedrohlich erlebten (Familien-)Athmosphäre zurückzuziehen.

3.) "disinhibition": die dritte Phase wird als Zusammenbruch der Abwehrmechanismen beschrieben, es kommt zu einem der Manie vergleichbaren unkontrollierten Ausleben von Impulsen mit starken Gefühlsschwankungen, Wutausbrüchen und Dissoziationsphänomenen.

4.) "psychotic disorganization": diese Phase beinhaltet die Destruktion der äußeren Wirklichkeit (Wahrnehmungs- und Auffassungsstörungen), die Auflösung der eigenen Identität (Angst, Halluzinationen, "panic and horror", 192) und zuletzt den völligen Verlust von Selbstwahrnehmung und Kontrolle.

5.) Die letzte Phase bringt die "psychotic resolution", wobei weniger affektive Phänomene im Vordergrund stehen als der Versuch, die Wirklichkeit neu zu organisieren, allerdings auf einem psychotischen Niveau.

4.) Ein weitgehend unbestimmtes Kriterium stellt das der "klinischen Verschlechterung" dar. Vor allem in älteren Studien wurde eine Verlaufsbeurteilung z.B. mit Hilfe der Kategorien "gebessert", "unverändert", "verschlechtert" verwendet (180, 246).

Andere Autoren beurteilten die klinischen Veränderungen einerseits mit Skalen, teilten daneben aber auch die Zahlen der "gebesserten" bzw. "verschlechterten" Patienten mit (124, 276, 446, 477, 599, 625, 727). Unter diesen geben nur WEINBERGER et al. (692) ein Kriterium für die globale klinische Beurteilung an (hier: eine Veränderung um 40% oder mehr auf der BPRS). Solche globalen Verlaufsbewertungen mögen eine hohe Validität besitzen, haben aber aufgrund ihrer geringen Reliabilität eine nur begrenzte Aussagefähigkeit (cf. 666).

5.) In einer Reihe von Studien (1, 179, 269, 447, 527) wurden nur die aufgrund der Skalen bestimmten Mittelwertsveränderungen mitgeteilt, so daß ein Vergleich mit den prozentualen Angaben anderer Studien nicht möglich ist.

1.1.2.2 Blindheit, Plazebo

In ihrer Kritik an den vorliegenden Absetzstudien hoben TOBIAS & MacDONALD (666) die Frage der Blindheit der Untersucher hervor. Es scheint in der Tat fraglich, ob vor allem in den Studien mit sehr großen Differenzen zwischen der Rückfallhäufigkeit unter Plazebo und unter Neuroleptika (z.B. 45, 599) von einer Untersucher-blinden Versuchsdurchführung ausgegangen werden kann. Einige Autoren bemerken, daß das Auftreten somatischer Absetz-Symptome eine Blindheit der Untersucher kaum ermögliche (68, 447, 512, 527).

Nur hingewiesen werden kann in diesem Zusammenhang auf die methodisch schwer zu klärende Funktion eines Placebo-Präparates: OLSON & PETERSON (512) führten eine Studie durch, in der jeweils 30 Patienten über 6 Monate abwechselnd einen Monat ein Neuroleptikum, dann entweder ein Placebo oder kein Präparat verabreicht wurde. Bei 13 Patienten aus der Placebo-Gruppe gegenüber 26 von denen kein Präparat erhaltenden Patienten mußte die Studie vorzeitig abgebrochen werden. Ein ähnliches Resultat erzielten WHITTACKER & HOY (698): 23% der Placebo- und 54% der kein Präparat erhaltenden Patienten erlitten in dieser Untersuchung einen Rückfall.

Für einige Patienten scheint danach auch ein Placebo-Präparat eine therapeutische Funktion zu haben. Das heißt aber auch, daß ein als wirksam anerkanntes Medikament zusätzlich zur pharmakologischen Wirkung und möglicherweise unabhängig von dieser auch eine Placebo-Wirkung hat.

Eine Studie des NIMH (498) fand heraus, daß Patienten, die unter Placebo keine Verschlechterung bzw. eine klinische Verbesserung zeigten (Placebo-Responder), sich statistisch signifikant von unter neuroleptischer Behandlung gebesserten Patienten unterscheiden: sie waren öfter männlich, auf eigenen Wunsch hospitalisiert, hatten keine Eltern mit psychiatrischer Anamnese und waren früher erkrankt. Diese Beobachtung stimmt zwar in einigen Punkten mit den Versuchen der Placebo-Forschung überein, Prädiktoren für

eine positive Plazebo-Response zu identifizieren (cf. 622), läßt aber noch keine verallgemeinerungsfähige Schlußfolgerung zu.

1.1.2.3 Diagnostik

Eines der wichtigsten Argumente in der Kritik von TOBIAS & Mac DONALD' (666) betrifft die unzureichende Beschreibung der untersuchten Patientenpopulation. Dieses Argument ist von besonderer Bedeutung im Zusammenhang mit den psychiatrischen Diagnosen der Patienten. So schließt z.B. der relativ weite und keineswegs einheitlich verwendete Begriff der Schizophrenie eine Vielzahl unterschiedlicher Krankheitsbilder und unterschiedlicher Verlaufsformen ein. Voraussetzung für einen sinnvollen Vergleich mehrerer Untersuchungen miteinander wäre daher eine genaue Darstellung der diagnostischen Kriterien und eine ausführliche Beschreibung der in der jeweiligen Studie untersuchten Patienten. Es hat sich etwa gezeigt, daß nach DSM II als "schizophren" diagnostizierte Patienten eine bessere Prognose haben als Patienten, bei denen nach den strengeren Kriterien des DSM III eine Schizophrenie diagnostiziert worden ist (307). Daß auch mit einer nach strengen Kriterien gebildeten Diagnose "Schizophrenie" keine in Symptomatik und Verlauf einheitliche Krankheitsentität verbunden ist, hat kürzlich CIOMPI (121) noch einmal hervorgehoben. Eine zusätzliche Schwierigkeit ergibt sich bei Untersuchungen von diagnostisch gemischten Patientenpopulationen: So ist das Ergebnis der Studie von MARDER et al. (446) mit 16 schizoaffektiven und acht schizophrenen Patienten nur schwer mit dem Resultat

einer Untersuchung mit z.B. ausschließlich chronisch schizophrenen Patienten vergleichbar.

1.1.2.4 Statistische Analyse

Auf eine ausführliche Darstellung und Diskussion der in den einzelnen Studien angewendeten statistischen Verfahren muß hier verzichtet werden. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß die mit einer Vielzahl unterschiedlicher Methoden gewonnenen Resultate eine einfache Addition der Patientenzahlen (so DAVIS et al., 1955, in ihrer Replik auf den Artikel von TOBIAS & MacDONALD, 1966) und ihre statistische Interpretation (die zu einem signifikanten Vorteil der neuroleptisch behandelten Patienten auf dem Wahrscheinlichkeitsniveau von 10^{-87} führt) etwas problematisch erscheinen läßt.

Die Darstellung der den Krankheitsverlauf und das Rückfall-Risiko eines Patienten beeinflussenden Faktoren (s. Kap. 1.1.4) wird ergeben, daß diese Faktoren (Alter, Krankheitsdauer, Therapiedauer, etc.) häufig miteinander korrelieren. Eine solchen multivariaten Daten adäquate statistische Auswertung wird sich kaum (wie in den meisten der vorliegenden Studien) auf einen einfachen Mittelwertsvergleich zwischen den Gruppen beschränken dürfen, sondern hätte z.B. varianzanalytische Verfahren einzubeziehen.

1.1.3 Häufigkeit und Zeitverlauf der psychotischen Rückfälle

Trotz der genannten methodischen Schwierigkeiten soll im folgenden versucht werden, aufgrund der vorliegenden und in Tabelle 1 und 2 aufgeführten Studien die Häufigkeit und den Zeitverlauf psychotischer Rückfälle nach dem Absetzen der Neuroleptika abzuschätzen.

Eine psychotische Exazerbation nach dem Absetzen der Neuroleptika kann offenbar in zwei verschiedenen Formen auftreten: als plötzliche, z.B. innerhalb weniger Tage nach dem Absetzen in Erscheinung tretende akute Verschlechterung oder als langsam fortschreitende Entwicklung, die sich über mehrere Wochen erstrecken kann. Vor allem für die Erfassung dieser zweiten Form stellt die Studiendauer einen wichtigen Faktor dar.

Die mittlere Dauer der Untersuchungen mit stationären Patienten (etwa 4 Monate) liegt verständlicherweise deutlich unter derjenigen der Studien mit ambulanten Patienten (etwa 11 Monate). Aber auch unter den in der Studiendauer vergleichbaren Untersuchungen ergeben sich sehr unterschiedliche Resultate: so fanden sich in zwei Studien mit ambulanten Patienten bereits innerhalb eines Monats nach dem Absetzen Rückfallraten von etwa 90% (192, 458), in anderen Studien mit vergleichbaren Patienten lag die Rückfallhäufigkeit im gleichen Zeitraum bei 30% (245, 411). Bei den ein Jahr dauernden Studien mit ambulant betreuten Patienten liegt die Rückfallhäufigkeit zwischen 30% (204) und über 80% (415); in

zwei japanischen Studien wurde nach einem Jahr bei allen Patienten eine klinische Verschlechterung gesehen (505, 506).

Auch bei den Studien mit stationär behandelten Patienten liegen die Resultate weit auseinander und schwanken z.B. bei den 5 - 6 Monate dauernden Studien zwischen 19% (334) und über 70% (180, 477, 512).

Dabei ist das Risiko, einen psychotischen Rückfall zu erleiden, nicht gleichmäßig über die Monate nach dem Absetzen der Neuroleptika verteilt, sondern ist in den meisten Untersuchungen etwa 4 - 8 Wochen (76) bis etwa sechs Monate nach dem Absetzen besonders hoch (157, 327, 328).

Die folgende Abbildung aus den Ergebnissen von HOGARTY et al. (328) gibt die prozentuale Häufigkeit von psychotischen Rückfällen in Abhängigkeit von der Zeit wider. Danach erlitten im ersten bzw. zweiten Monat nach dem Absetzen der Neuroleptika 12 bzw. 13% der Patienten einen psychotischen Rückfall (gegenüber 4 und 1% der neuroleptisch weiterbehandelten Patienten), zwischen dem 6. und 10. Monat dagegen nur noch zwei bis maximal 8% pro Monat. In der neuroleptisch weiterbehandelten Gruppe lagen die Rückfallraten weiterhin zwischen 1 und 4% pro Monat.

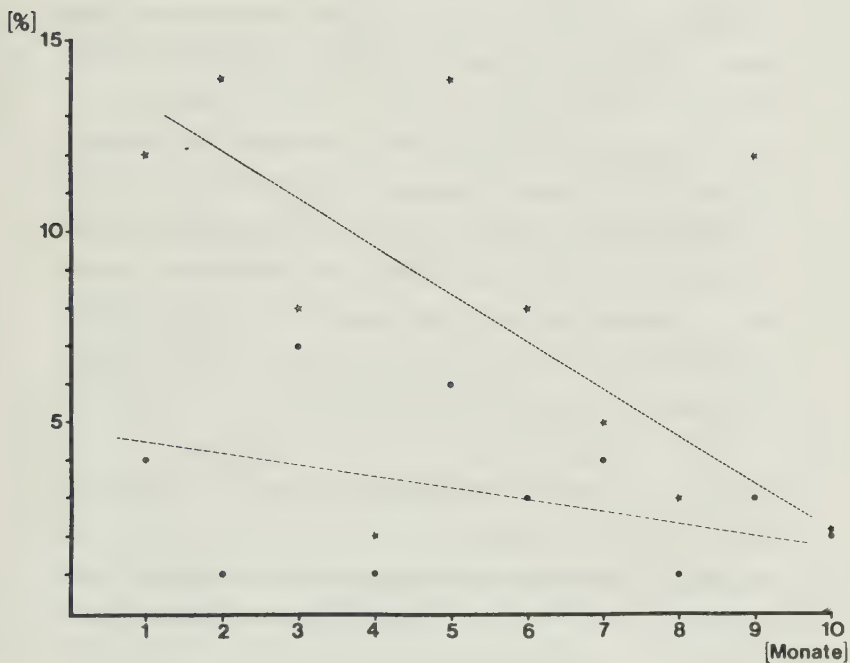


Abb. 1: Rückfallhäufigkeit pro Monat nach dem Absetzen der NL (x)
bzw. unter neuroleptischer Therapie (•) (% der Gesamtpopulation).
nach HOGARTY et al. (328)

Ein anderes Ergebnis hatte die methodisch für viele nachfolgende Absetzstudien vorbildliche kontrollierte Untersuchung von GOOD et al. (269): bei 112 chronisch schizophrenen Männern wurde Chlorpromazin für 3 - 6 Monate abgesetzt. Innerhalb der ersten drei Monate stellten die Autoren bezüglich der Rückfallhäufigkeit keinen Unterschied zwischen der Plazebo- und der Neuroleptikagruppe fest. Die Schlußfolgerung der Autoren war: 1. Chlorpromazin kann bei chronisch schizophrenen Patienten für mindestens 10 - 12 Wochen abgesetzt werden, ohne daß psychische Funktion, Verhalten und intellektuelle Leistungsfähigkeit beeinträchtigt werden; 2. nach dem Ablauf von drei Monaten muß bei einigen Patienten mit dem Auftreten bzw. der Verstärkung von schizophrenen Symptomen gerechnet werden.

Im völligen Gegensatz dazu steht das Ergebnis der Studie von POLIZOS et al. (546), die bei 34 als schizophren diagnostizierten und seit 6 - 15 Monaten neuroleptisch behandelten Kindern die Medikamente (z.T. abrupt, z.T. graduell) absetzten: bis auf zwei zeigten alle Kinder innerhalb der ersten zwei Wochen nach dem Absetzen eine erhebliche klinische Verschlechterung. Die Autoren führen diese rasche Veränderung des psychischen Befindens und die hohe Rückfallrate auf die möglicherweise erhöhte Vulnerabilität von Kindern gegenüber Veränderungen in der medikamentösen Behandlung zurück. Aber auch in der Untersuchung von GARDOS et al. (245) mit langfristig behandelten, chronisch schizophrenen Erwachsenen erlitten drei der 27 Patienten bereits während der Dosisreduktion, drei weitere nach zwei Wochen und zwei Patienten

nach vier Wochen einen psychotischen Rückfall. Dabei waren diese Patienten u.a. nach dem Kriterium eines geringen Rückfallrisikos beim Absetzen der Neuroleptika ausgesucht worden.

Weitere Autoren sahen eine deutliche Häufung von Rückfällen bereits etwa einen Monat nach dem Absetzen (45, 75, 276, 357, 437), andere nicht vor Ablauf von zwei Monaten (123, 367, 555, 573).

In diesem Zusammenhang ist allerdings eine Beobachtung aus der Studie von CAPSTICK (95) von besonderer Bedeutung: In dieser Untersuchung wurde das Depotneuroleptikum Fluphenazindecanoat zunächst regelmäßig alle vier Wochen, dann mit zunehmenden zeitlichen Abständen verabreicht und schließlich ganz abgesetzt. Etwa die Hälfte der Patienten erlitt schon während der Absetzphase einen psychotischen Rückfall, oft kurz vor der nächsten Dosisapplikation. Bei diesen "frühen" Rückfällen sah CAPSTICK oft eine im Vergleich zur früheren Krankengeschichte des Patienten neue Symptomatik, so daß der Autor auf die Möglichkeit hinweist, daß es sich hierbei um durch das Absetzen des Neuroleptikums selbst provozierte Symptome handelte (dazu S. 75 ff).

Ein Vergleich der Resultate von etwa sechs Monate dauernden Studien mit Resultaten längerdauernder Untersuchungen zeigt keinen wesentlichen Unterschied der Rückfallraten mehr. D.h., langfristig gleichen sich die Rückfallraten der neuroleptisch weiterbehandelten und der abgesetzten Patienten einander an. Bei einem Patienten, der mehr als ein halbes Jahr auch ohne Neuroleptika keine klinische Verschlechterung gezeigt hat, besteht demnach nur

noch ein relativ geringes Rückfallrisiko (278, 328, 330, 417). In der Studie von ENGELHARDT et al. (204) wird dieser Zeitraum als etwas länger angegeben: nach einem Jahr waren 30% der mit Plazebo behandelten Patienten wieder hospitalisiert worden gegenüber 15% in der neuroleptisch weiterbehandelten Kontrollgruppe; in den folgenden Jahren erlitt fast keiner der auf Plazebo umgesetzten Patienten mehr einen Rückfall, nach vier Jahren waren insgesamt 32% dieser Patienten und 21% der neuroleptisch weiterbehandelten Patienten wieder hospitalisiert worden (ähnlich 645).

Zur Prädiktion des Zeitpunktes eines psychotischen Rückfalles läßt sich keine eindeutige Aussage machen. Die Dauer der vorausgegangenen neuroleptischen Behandlung scheint keinen Einfluß auf den Zeitpunkt des psychotischen Rückfalles zu haben (357, 572). Unklar ist, ob die Höhe der abgesetzten Dosis einen Einfluß auf den Zeitpunkt hat: nach PRIEN & COLE (555) treten bei Patienten mit hohen Dosen nach dem Absetzen früher Rückfälle auf; eine umgekehrte Beziehung fand LUTZ (437), keinen Zusammenhang sahen HOGARTY et al. (330) und JUDAH et al. (357).

In der Untersuchung von RASSIDAKIS et al. (568) bestand eine deutliche Beziehung zwischen dem Alter der Patienten und dem Zeitpunkt des Rückfalles: jüngere Patienten erlitten früher als ältere einen psychotischen Rückfall (s. Tab. 3).

Zeitpunkt des Rückfalles	mittleres Alter (Jahre)
bis 1 Monat	40.2
2 - 3 Monate	35
4 - 8 Monate	49.1
kein Rückfall	54

Tabelle 3: Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Zeitpunkt eines psychotischen Rückfalles nach dem Absetzen der Neuroleptika (nach RASSIDAKIS et al., 568)

In der Studie von POLIZOS et al. (546) wird darauf hingewiesen, daß der Zeitpunkt psychotischer Rückfälle nach dem Absetzen der Neuroleptika auch von der Geschwindigkeit des Absetzens abhängig sein kann (dazu vergl. Kap. 1.1.4.2).

1.1.4 Faktoren, die das Rückfallrisiko beeinflussen

1.1.4.1 Selektion der Patienten

LEFF (413, cf. 313) zeigte, in welchem Maße die Auswahl der für einen Absetzversuch geeignet erscheinenden Patienten das Resultat dieses Versuches beeinflussen kann: aus einer Population von 116 schizophrenen Patienten wurden 35 für eine Absetzstudie (415) ausgesucht. Nach einem Jahr wurden die Rückfallraten unter den

nicht in die Untersuchungsgruppe aufgenommenen Patienten (n = 81) ermittelt. Diese lagen zwischen 27.3% (bei Patienten, die nach Meinung der Ärzte keine neuroleptische Medikation brauchten und darum nicht für die Studie ausgesucht worden waren) und 88% (Patienten, die trotz medikamentöser Behandlung keine klinische Verbesserung gezeigt hatten). Dazwischen lag (67%) die Gruppe von Patienten, bei denen trotz neuroleptischer Medikation das Risiko der Teilnahme an einer Absetzstudie zu groß erschien.

Damit ist deutlich, daß es sich erheblich auf das Ergebnis eines Absetzversuches auswirken kann, ob Patienten mit guter bzw. schlechter Prognose für diesen Versuch ausgewählt werden. Die Bedeutung dieses Faktors wird auch durch die Mitteilung von GARFIELD et al. (246) unterstrichen, die die 27 Patientinnen ihrer Studie aus einer Population von insgesamt etwa 1300 Patientinnen ausgewählt hatten. In dieser (wie in den meisten anderen Untersuchungen) sind aber keine über die Basisdaten wie Alter, Krankheitsdauer etc. hinausgehenden Ein- bzw. Ausschlußkriterien mitgeteilt, so daß es unklar bleibt, welche Faktoren die Auswahl dieser 27 Patientinnen (· 2% der Gesamtpopulation) bestimmt haben.

Ebenfalls in diesem Zusammenhang zu nennen ist die unterschiedliche nosologische Abgrenzung der "Schizophrenie": amerikanische Psychiater konnten (zumindest vor der Einführung des DSM III) unter diesem Begriff auch das subsumieren, was in Europa als Manie, als depressive Psychose oder auch als neurotische Erkan-

kung bezeichnet worden wäre. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß damit eine Vermischung prognostisch sehr unterschiedlicher Krankheitsverläufe verbunden ist (s. Kap. 1.1.2.3).

1.1.4.1.1 Alter der Patienten

Obwohl einige Autoren keine Relation zwischen dem Alter der Patienten und dem Rückfallrisiko feststellen konnten (22, 68, 93, 675), wurde in der Mehrzahl der Studien ein höheres Rückfallrisiko bei jüngeren Patienten gesehen (90, 95, 112, 314, 327, 330, 357, 478, 555, 557, 558, 568, 708). Eine Arbeitsgruppe des National Institute of Mental Health (NIMH) versuchte in einer kontrollierten Studie an einer Population von 338 schizophrenen Patienten, durch die Analyse des sozialen Hintergrundes Prädiktoren für den Kurzzeitverlauf der Krankheit (6 Wochen) zu identifizieren (498). Dabei spielte das Alter der Patienten bei Beginn der Krankheit eine entscheidende Rolle: je eher der Krankheitsbeginn war, desto geringer war die Wahrscheinlichkeit einer Besserung der Symptomatik unter neuroleptischer Therapie und desto größer das Rückfallrisiko unter Plazebo. Ein früher Krankheitsbeginn vermindert offenbar die Chance des Patienten, einen stabilen sozialen Status zu gewinnen und vergrößert die Wahrscheinlichkeit, daß der Patient auf einem niedrigeren Funktionsniveau bleiben wird. Damit wird die Beobachtung anderer Autoren bestätigt, daß bei Krankheitsbeginn bereits ältere und bereits verheiratete Patienten eine bessere Prognose haben. Eine Ehe als Faktor sozia-

ler Stabilisierung wird dagegen für einen frühzeitig Erkrankten schwerer zu erreichen sein.

Der Faktor "Alter" bzw. "Alter bei Beginn der Krankheit" kann aber als solcher nicht isoliert werden, sondern ist seinerseits korreliert mit anderen, die Prognose eines Patienten beeinflussenden Umweltfaktoren. So zeigte die genannte Untersuchung des NIMH (498), daß z.B. eine psychiatrische Anamnese der Mutter eines Patienten signifikant mit dessen Prognose korreliert ist und zugleich die Wahrscheinlichkeit eines frühzeitigen Ausbruchs der Krankheit erhöhen kann.

Aus den von PRIEN & COLE (555) mitgeteilten Ergebnissen einer 24 Wochen dauernden, multizentrischen Studie mit 762 chronisch schizophrenen Patienten kann eine deutliche Abhängigkeit des klinischen Verlaufes vom Alter der Patienten ersehen werden:

Alter		gebessert	unverändert	schlechter
< 40 J.	NL (n = 236)	21%	58%	21%
> 40 J.	NL (n = 337)	20%	67%	12%
< 40 J.	PL (n = 59)	9%	25%	66%
> 40 J.	PL (n = 130)	11%	58%	31%

Tabelle 4: Abhängigkeit des Klinischen Verlaufes über 24 Wochen vom Alter der Patienten (NL = Neuroleptika, PL = Placebo) (abgeleitet aus PRIEN & COLE, 555).

Entsprechend fanden RASSIDAKIS et al. (568), daß diese Abhängig-

keit vom Alter nicht nur für die Häufigkeit, sondern auch für den Zeitpunkt von psychotischen Rückfällen besteht: je jünger die Patienten sind, desto öfter und desto früher muß mit einem Rückfall gerechnet werden.

Berechnet man aus den vorliegenden Absetzstudien, die das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten angeben, die monatlichen Rückfallraten (prozentuelle Rückfallhäufigkeit dividiert durch die Studiendauer in Monaten, 1 Monat = 4.35 Wochen), so ergibt sich für die Patienten, die 40 Jahre oder jünger sind, ein Rückfallrisiko von 26.3% / Monat gegenüber 7.9% / Monat bei den älteren Patienten. Dabei sind nur Studien berücksichtigt, die strengere Rückfallkriterien (= Kriterien 1 - 3) angewendet haben. Legt man alle Studien einer solchen Berechnung zugrunde, so wird die Differenz noch deutlicher (38.9% / Monat gegenüber 8.3% / Monat): in einigen Studien mit jüngeren Patienten ergeben sich unter dem Kriterium der "klinischen Verschlechterung" (Kriterium 4) sehr hohe Rückfallraten (446, 458, 692), was eventuell auch dadurch erklärt werden kann, daß bei jüngeren Patienten eine geringere Toleranz gegenüber einer Verschlechterung besteht als bei älteren Patienten mit eher chronifiziertem Krankheitsverlauf.

Die folgende Abbildung (Abb. 2) stellt für die vorliegenden Studien die Abhängigkeit des monatlichen Rückfallrisikos (Kriterien 1 - 3) vom Alter dar:

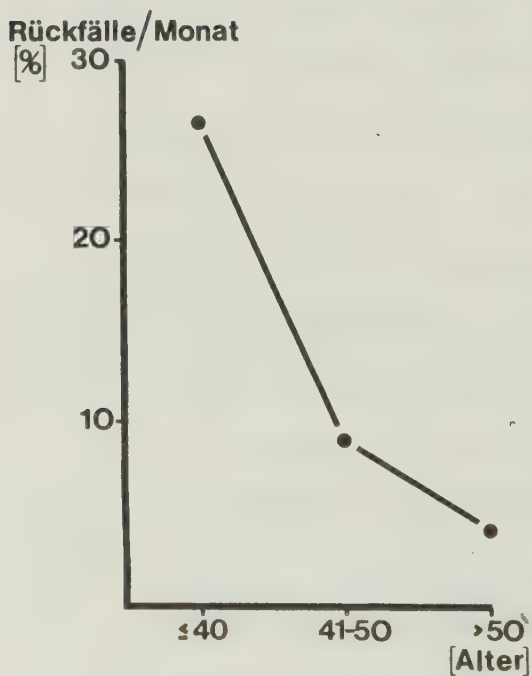


Abb. 2: Monatliche Rückfallhäufigkeit (% der Gesamtpopulation) nach dem Absetzen der Neuroleptika in Abhängigkeit vom Alter der Patienten (berechnet aus den Ergebnissen von 25 Studien)

Neben den genannten psychosozialen Faktoren sind als weitere mögliche Gründe für dieses höhere Risiko jüngerer Patienten zu nennen: der höhere Anteil akut verlaufender Krankheiten bei jüngeren Patienten und umgekehrt der größere Anteil chronifizierter Krankheitsverläufe bei älteren Patienten; die höhere Wahrscheinlichkeit junger Patienten, an einer prognostisch ungünstigen hebephrenen Unterform der Schizophrenie zu erkranken; u.U. kommen in diesem Zusammenhang auch physiologische Faktoren in Betracht. Es ist denkbar, daß das ZNS bei Jugendlichen und Kindern (vergl. die sehr hohe Rückfallrate in der Studie von POLIZOS et al.(546) mit 34 als "schizophren" bezeichneten Kindern) eine höhere Vulnerabilität gegenüber medikamentöser Beeinflussung aufweist.

1.1.4.1.2 Geschlecht

Eine Reihe von Autoren fand für die therapeutische Wirksamkeit der Neuroleptika (170) wie nach dem Absetzen der Medikamente unterschiedliche Ergebnisse für Männer und Frauen (1, 83, 112, 170, 265, 266, 305, 330, 478). ABENSON (1) setzte bei einer Gruppe von langjährig ($\bar{x}$ = 22.3 Jahre) erkrankten schizophrenen Männern (n = 105) und Frauen (n = 56) die Neuroleptika ab und beobachtete bei den männlichen Patienten trotz besserer Ausgangswerte (gemessen mit PRP und Wing-Skala) eine deutlichere Verschlechterung als bei den weiblichen Patienten. So wurde bei den männlichen Patienten eine signifikante Verstärkung von paranoiden Ideen, Denkstörungen und "socially embarrassing behavior" festge-

stellt, bei den Patientinnen eine verstärkte Tendenz zu sozialem Rückzug. BROWN et al. (83) fanden in einer Population von 101 aus der stationären Behandlung entlassenen Schizophrenen, daß die männlichen Patienten eine zweimal größere Rückfallrate hatten als die weiblichen. Diese Differenz blieb auch bei Berücksichtigung von sozialen Hintergrundfaktoren (Familienstand, emotionale Atmosphäre in der Familie der Patienten) bestehen. Bei ambulant behandelten schizophrenen Patienten stellten HOGARTY et al. (329) fest, daß Frauen länger ambulant, also ohne zwischenzeitlich notwendig werdende Hospitalisierung behandelt werden konnten und deutlich, statistisch allerdings nicht signifikant mehr von soziotherapeutischen Behandlungsmethoden (Major Role Therapy) profitierten. Die Autoren versuchten, für diese Differenz ursächliche Faktoren zu identifizieren: sie konnten nur für eine Variable, den Familienstand, einen statistisch signifikanten Vorteil (verheirateter Männer gegenüber verheirateten Frauen) errechnen (266). Möglicherweise hat eine Ehe für männliche Schizophrenie eine stärker protektive Bedeutung als für weibliche. Als weitere denkbare Gründe für den genannten Geschlechtsunterschied diskutierten GOLDBERG et al. (266), daß eine als Hausfrau tätige schizophrene Patientin in einer beschützenderen Atmosphäre lebe als ein berufstätiger Mann, bei dem das Auftreten psychopathologischer Symptome eher zu sozialer Auffälligkeit führe.

1.1.4.1.3 Krankheitsdauer / Hospitalisationsdauer

Unklar ist, welche Rolle Krankheits- und Hospitalisationsdauer für das Rückfallrisiko eines Patienten spielen: VAN KAMMEN et al. (675) sahen keinen Zusammenhang, aus anderen Studien ist ein solcher Zusammenhang zu entnehmen. DENBER & BIRD (169, 170) setzten bei 232 von 1523 mit Chlorpromazin behandelten Patienten wegen Nebenwirkungen die Medikamente ab und sahen bei den Patienten mit der längsten Hospitalisationsdauer auch die höchste Rückfallhäufigkeit. Bei ambulant behandelten Patienten sahen HOGARTY et al. (330) und POKORNY et al. (545) einen positiven Zusammenhang zwischen der Zahl der Krankenhausaufenthalte und dem Rückfallrisiko: je öfter ein Patient stationär aufgenommen worden war, desto größer war für ihn das Rückfallrisiko bei einem Absetzversuch.

Ein umgekehrtes Verhältnis ergibt sich bei der Auswertung der von PRIEN & COLE (555) mitgeteilten Ergebnisse der bereits genannten multizentrischen Studie mit stationär behandelten schizophrenen Patienten (Tab. 5)

Hospitalisationsdauer		gebessert	unverändert	schlechter
< 10 J.	NL (n = 259)	27%	56%	17%
> 10 J.	NL (n = 314)	16%	69%	15%
< 10 J.	Pl (n = 67)	13%	36%	51%
> 10 J.	Pl (n = 122)	9%	54%	37%

Tabelle 5: Abhängigkeit des Klinischen Verlaufes über 24 Wochen von der Hospitalisationsdauer der Patienten (NL = Neuroleptika, Pl = Plazebo). (abgeleitet aus PRIEN & COLE, 555)

Danach ist bei Patienten mit kürzerer Hospitalisationsdauer unter neuroleptischer Therapie eher mit einer Verbesserung, unter Placebo eher mit einer Verschlechterung zu rechnen als bei Patienten mit längerer Hospitalisationsdauer (cf. 154).

Eine Aufteilung der vorliegenden Absetzstudien nach dem Kriterium der Hospitalisationsdauer (cut off (10 Jahre / 10 Jahre) ergibt, daß das monatliche Rückfallrisiko (Kriterien 1 - 3) für kürzer hospitalisierte Patienten mit 13.1% / Monat leicht über dem der länger hospitalisierten (9.1%/Monat) liegt.

Die folgende Abbildung gibt aufgrund von 17 Studien an hospitalisierten Patienten die mittlere monatliche Rückfallhäufigkeit (Kriterien 1 - 4) in Abhängigkeit von der Hospitalisationsdauer wider. Dabei zeigt sich eine mit zunehmender Hospitalisationsdauer geringer werdende Rückfallwahrscheinlichkeit. Bei den erst kurzfristig (0 - 5 Jahre) stationär behandelten Patienten ist die Wahrscheinlichkeit eines psychotischen Rückfalles nach dem Absetzen der Neuroleptika am höchsten (über 20%); bei diesen Patienten besteht mit dem Absetzen der Medikamente nicht nur das Risiko eines erneuten Schubes im Rahmen einer chronisch verlaufenden Erkrankung, sondern es kann auch ein Rückfall in die zuvor noch medikamentös suppressierte Krankheitsphase auftreten.

Zur Aussagekraft dieser Abbildung ist anzumerken, daß sie die Mittelwerte von (in den einzelnen Studien mitgeteilten) Mittelwerten wiedergibt: die Analyse von genau kontrollierten Einzelverläufen würde hier wesentlich genauere Aussagen gestatten.

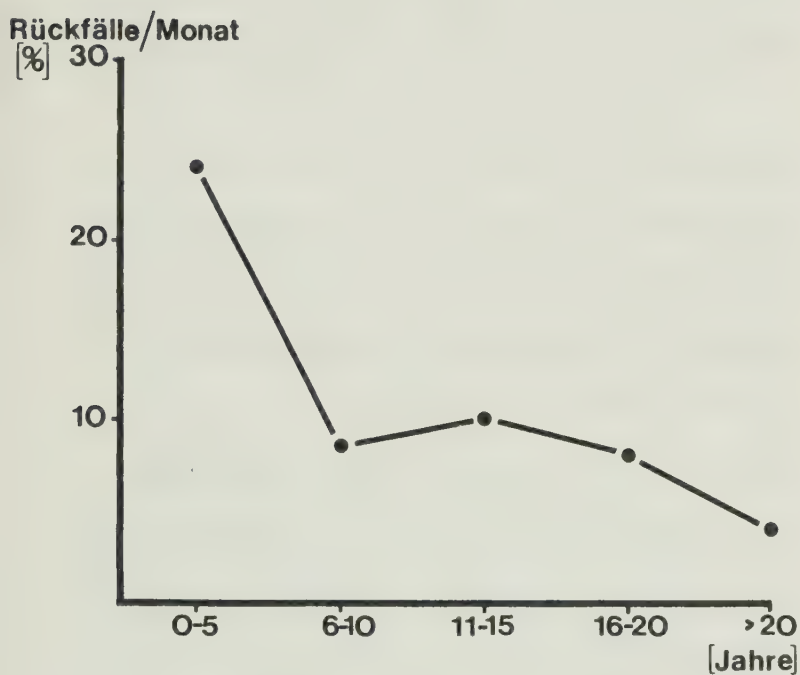


Abb. 3: Monatliche Rückfallhäufigkeit (% der Gesamtpopulation) nach dem Absetzen der Neuroleptika in Abhängigkeit von der Hospitalisationsdauer (berechnet aus den Ergebnissen von 17 Studien)

1.1.4.1.4 Neuroleptika-Dosis, Behandlungsdauer, Art des abgesetzten Neuroleptikums

Es besteht bisher kein vollständiger Konsens bei der Frage, ob die vor dem Absetzen verabreichte neuroleptische Dosis einen Einfluß auf das Rückfallrisiko hat. In mehreren Studien zeigte sich, daß Patienten, die höhere Dosen erhalten hatten, nach dem Absetzen häufiger psychotische Rückfälle hatten als Patienten mit niedrigeren Dosen, ohne daß diese Beziehung in den meisten Untersuchungen quantifiziert wurde (21, 89, 175, 314, 318, 478, 589). BURNETT et al. (89) und HERSHON (314) wiesen darauf hin, daß Patienten, die nach dem Absetzen eine Verstärkung der psychopathologischen Symptomatik zeigten, meist jünger waren, höhere Dosen erhalten hatten und männlich waren.

DEGKWITZ et al. (162) setzten bei 53 von 88 chronisch schizophrenen, seit mindestens einem Jahr neuroleptisch behandelten Patienten die Medikation in einer kontrollierten Doppelblind-Studie ab und beobachteten den Verlauf über 5 - 7 Monate. Eine 5-teilige Skala (besser; unverändert; etwas, erheblich schlechter; fraglich verschlechtert) diente zur Beurteilung des klinischen Verlaufs. Ein Vergleich der mittleren Dosen der im Verlauf der Studie "unveränderten" oder "gebesserten" Patienten mit denen der "etwas" oder "erheblich verschlechterten" Patienten ergibt folgendes Resultat (Tab. 6a):

	Unverändert/besser	schlechter
Frauen (n = 29)	283 mg	313 mg
Männer (n = 19)	270 mg	566 mg

Tabelle 6a: Abhängigkeit des klinischen Verlaufs von der abgesetzten Neuroleptika-Dosis (Chlorpromazin-Äquivalenzdosis/Tag) (nach 162)

Danach haben die im Verlauf der Untersuchung psychopathologisch verschlechterten männlichen Patienten vor dem Absetzen im Mittel mehr als die doppelte Dosis erhalten als die gebesserten oder unveränderten Patienten.

PRIEN et al. (557) stellten bei einer Population von 178 hospitalisierten schizophrenen Patienten, denen in einer multizentrischen Doppelblind-Studie (555) die Medikation abgesetzt worden war, neben einer Abhängigkeit der Rückfallhäufigkeit vom Alter (s. Tab. 4, S. 47) auch eine solche von der Dosis vor dem Absetzen fest (vergl. Tab. 6b).

Dosis vor dem Absetzen	Rückfallhäufigkeit
< 300 mg	18.5%
300 - 500 mg	46.7%
500 mg	58.5%

Tabelle 6b: Abhängigkeit der Rückfallhäufigkeit von der abgesetzten Neuroleptika-Dosis (Chlorpromazin-Äquivalentdosis/Tag). (aus 557)

Auf der anderen Seite fand eine Reihe von Autoren keinen Zusammenhang zwischen der verabreichten Dosis und dem Rückfallrisiko (22, 68, 78, 93, 95, 269, 330, 357).

Als mögliche Erklärung für diese widersprüchlichen Resultate sind folgende Faktoren in Betracht zu ziehen:

1. Die Höhe der neuroleptischen Dosis kann nicht als isolierbares Kriterium angesehen werden, da sie von einer Reihe von Faktoren wie Schwere und Akuität der Erkrankung, Alter, Körpergewicht, Geschlecht und Reagibilität des Patienten abhängig ist (41).
2. Unter den Patienten, die mit einer niedrigen Erhaltungsdosis rezidivfrei bleiben, könnte ein Teil auch ohne Medikamente auskommen, gerät also durch das Umsetzen auf Placebo nicht in ein größeres Rückfallrisiko (363).
3. Eventuell liefert erst die Bestimmung der Neuroleptika-Plasmaspiegel die Möglichkeit, einen engeren Zusammenhang herzustellen: nach den vorliegenden Befunden können die Neuroleptika-Plasmaspiegel bei gleicher Dosis bis um das 30-fache variieren (277). Patienten mit üblichen therapeutischen Dosen können also Plasmaspiegel weit unterhalb des therapeutischen Bereiches haben: sind diese Patienten psychopathologisch stabil, so sind sie beim Absetzen der Neuroleptika möglicherweise einem geringeren Rückfallrisiko ausgesetzt als Patienten mit zuvor hohen Plasmaspiegeln.
4. In einem späteren Kapitel ist zu diskutieren, ob die Neuroleptika selbst das Rückfallrisiko nach dem Absetzen potenzieren können, indem sie - z.B. über eine Rezeptor-Sensitivierung - zu einer Veränderung der Vulnerabilität des Patienten gegenüber einer Dosisreduktion bzw. gegenüber einem Absetzen führen (s.

Keine Übereinstimmung besteht auch in der Frage, ob die Dauer der neuroleptischen Behandlung einen Einfluß auf das Rückfallrisiko hat. Neben der Beobachtung eines höheren Rückfallrisikos nach nur kurzer Behandlungsdauer (330, 708) wurde auch ein erhöhtes Risiko bei Patienten mit längerer Neuroleptika-Behandlung gefunden (243, 245, 322). CURSON et al. (150) beobachteten den Krankheitsverlauf von 62 chronisch-schizophrenen Patienten, die zuvor in der Studie des Medical Research Council (322) mit Fluphenazin bzw. Plazebo behandelt worden waren. Sie sahen bei diesen Patienten eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Zahl der Rückfälle und der Zeit (prozentualer Anteil an der gesamten Beobachtungsdauer), in der die Patienten mit Neuroleptika behandelt worden waren: je länger ein Patient Neuroleptika erhalten hatte, desto größer war auch die Zahl psychotischer Rückfälle.

Andere Autoren sahen wiederum keinen Zusammenhang zwischen dem Rückfallrisiko und der medikamentösen Behandlungsdauer (93, 269, 357, 669, 675).

Keinen Einfluß auf das Rückfallrisiko scheint nach der vorliegenden Literatur der pharmakologische Typ des abgesetzten Neuroleptikums zu haben (68, 95, 512, 558, 699).

1.1.4.1.5 Psychopathologie der Patienten

Obwohl es deutlich ist, daß prognostische Aussagen nur aufgrund einer Kombination von Faktoren gemacht werden können, spielt unter den zahlreichen Versuchen, Prädiktoren für den jeweils zu erwartenden Krankheitsverlauf zu identifizieren, die Berücksichtigung der Psychopathologie der Patienten eine zentrale Rolle. Es ist bereits auf die Studie von LEFF (415) verwiesen worden, der bei Patienten, denen eine "gute Prognose" gegeben worden war, nach einem Jahr deutlich niedrigere Rückfallraten fand als bei Patienten mit "schlechter Prognose". Entsprechend fand eine Reihe von Autoren eine Abhängigkeit des Rückfallrisikos vom Schweregrad der Krankheit des Patienten (21, 89, 169, 175, 201, 229, 266, 276, 589, 708) oder - bei ambulanten Patienten - z.B. von der Länge der Zeit, in der der Patient nicht hospitalisiert werden mußte (366, 368). ANDREWS (21) stellte bei seinen Patienten eine Korrelation zwischen Psychopathologie (gemessen mit der WING-Skala), Alter, verabreichter neuroleptischer Dosis einerseits und Rückfallhäufigkeit andererseits fest: die Gruppe von Patienten mit den niedrigsten neuroleptischen Dosen, dem höchsten Alter und der am wenigsten ausgeprägten psychopathologischen Symptomatik hatten das geringste Rückfallrisiko, die Patienten mit den höchsten neuroleptischen Dosen waren meist jünger, hatten deutlichere psychopathologische Symptome und hatten ein höheres Rückfallrisiko. Besteht also bezüglich der Abhängigkeit des Rückfallrisikos vom Schweregrad der Krankheit trotz einzelner gegenteiliger Beobach-

tungen (WIENER et al. (699) an einer diagnostisch gemischten Gruppe von neurotischen und psychotischen Patienten; BLACKBURN & ALLEN (68) bei chronisch schizophrenen Patienten, die unter optimalen therapeutischen Bedingungen sich befanden) eine weitgehende Übereinstimmung, so gibt es andererseits unterschiedliche Beobachtungen zu der Frage, ob mit den diagnostischen Untergruppen der Schizophrenie und den unterschiedlichen Verlaufsformen auch unterschiedliche Prognosen verbunden sind.

So sahen DENCKER & ELGEN (172), WIENER et al. (699), RASSIDAKIS et al. (568) und RAPPAPORT et al. (567) weniger Rückfälle bei primär paranoiden Patienten, während andere Autoren in dieser Gruppe ein höheres Rückfallrisiko beobachteten (cf. 93). MURPHY et al. (492) stellten die in der Literatur vorliegenden Belege dafür zusammen, daß paranoide Patienten im Unterschied zu "core schizophrenics" eine bessere Response auf Neuroleptika zeigen; damit könnte auch eine höhere Rate von psychopathologischen Veränderungen nach dem Absetzen der Neuroleptika verbunden sein.

Im Unterschied zu den meisten anderen Absetzstudien teilten DECKWITZ et al. (162) die Diagnosen ihrer Patienten mit. Nach dem Absetzen der Neuroleptika ergab sich in dieser 14-wöchigen Studie das folgende Resultat (Tab. 7):

	mäßig besser/ unverändert	etwas/erheblich schlechter	fraglich schlechter
paranoide P. (n = 27)	44.4%	48.2%	7.4%
katatone P. (n = 11)		100%	
hebephrene P. (n = 7)	43%	57%	
schizophrenia simplex (n = 4)	25%	50%	25%
andere (n = 4)		100%	

Tabelle 7: Abhängigkeit des klinischen Verlaufes von der Diagnose
(Untergruppen der Schizophrenie) (aus 162)

Deutlich ist in dieser Zusammenstellung das im Vergleich zu den anderen Untergruppen der Schizophrenie höhere Rückfallrisiko der Patienten mit katatoner Schizophrenie (cf. 292), wogegen in der Gruppe der paranoiden Patienten keine deutliche Tendenz zu erkennen ist (cf. 333).

Weniger von den diagnostischen Untergruppen als von einzelnen psychopathologischen Symptomen sahen andere Autoren das Rückfallrisiko beeinflusst: OLSON & PETERSON (512, 513), WIENER et al. (699) und GROSS (292) fanden, daß depressive, sich durch ihre Krankheit stark beeinträchtigt führende Patienten ein höheres Rückfallrisiko haben, ähnlich solche, bei denen eine Tendenz zu sozialem Rückzug beobachtet wurde (cf. 180). Dabei ist es vorstellbar, daß Patienten, die vor dem Absetzen der Neuroleptika

Depressionen oder soziale Rückzugstendenzen gezeigt hatten, in dieser Phase bereits einen erneuten psychotischen Schub entwickelten. In diesem Sinne ist der Hinweis von OLSON & PETERSON (513) zu verstehen, daß in den genannten Symptomen eine Kontraindikation für das Absetzen der Neuroleptika zu sehen sei.

Auf der anderen Seite wiesen CLONINGER et al. (125) darauf hin, daß schizophrene Patienten mit überwiegend affektiver Symptomatik oder mit einem Krankheitsverlauf, der dem affektiver Psychosen ähnlich ist (akuter Beginn, wellenartiger oder phasenhafter Verlauf) oft eine bessere Prognose haben.

Unklar ist bisher, wie weit psychopathologische Restsymptome bei neuroleptisch behandelten Patienten das Rückfallrisiko beeinflussen. Einige Autoren sahen eine höhere Rückfallquote unter Patienten, bei denen die Neuroleptika nur eine teilweise Remission der Krankheit bewirkt haben (Non-Responder bzw. partielle Responder; 266, 276, 293, 415, 525, 527). KUHS & EICKELMANN (398) stellten umgekehrt fest, daß bei akut schizophrenen Patienten, die unter mehrwöchiger Behandlung mit Neuroleptika eine unzureichende Remission gezeigt hatten, das Absetzen der Neuroleptika einen - allerdings nicht anhaltenden - positiven Effekt auf den psychischen Zustand der Patienten haben kann: Wahrnehmungs-, Denk-, Affekt- und Antriebsstörungen gingen nach dem Absetzen der Neuroleptika für etwa zwei Wochen deutlich zurück.

1.1.4.1.6 Krankheitsverlauf der Patienten

Bekanntlich kann eine schizophrene Psychose verschiedene Verlaufsformen annehmen, unter denen vor allem die in Wellen (schubartig) verlaufenden und die chronischen Formen zu unterscheiden sind (70, 120, 121, 333, 653, 720). Innerhalb dieser Verlaufsformen gibt es natürlich deutliche interindividuelle Unterschiede bezüglich Krankheitsverlauf und Rückfallrisiko nach dem Absetzen von Neuroleptika. Von besonderer Bedeutung ist aber die Frage, ob hier eine intraindividuelle Konstanz bestehen kann. Zur Klärung dieser Frage setzten OLSON & PETERSON (513) im Anschluß an ihre doppelblind durchgeführte Absetzstudie bei den Patienten, die während dieser 30-tägigen Untersuchung eine psychopathologische Verschlechterung gezeigt hatten, jeweils nach einer Stabilisationsphase die Neuroleptika dreimal wieder ab. Sie fanden dabei deutliche inter- und intraindividuelle Unterschiede in der Dauer der Rezidivfreiheit. Einen ähnlichen Versuch führten CAFFEY et al. (93) durch, ebenfalls ohne eine intraindividuelle Konstanz feststellen zu können. Die Möglichkeit, daß eine solche Konstanz besteht, legt dagegen der Versuch von WOLD (721) nahe: die Autorin beobachtete den Verlauf von sechs chronisch schizophrenen, ambulant betreuten Patienten über ein Jahr und ersetzte dann das Neuroleptikum durch ein Plazebopräparat. Fünf dieser sechs Patienten erlitten nach unterschiedlicher Latenzzeit einen psychotischen Rückfall. Nach einer stationären Stabilisationsphase und deutlicher klinischer Besserung wurde dieser Versuch wiederholt. Die Latenzzeit bis zum Auftreten eines psychotischen Rückfalles

entsprach bei den einzelnen Patienten jeweils der des ersten Absetzversuches. WOLD folgerte, daß es eine intraindividuell konstante Zeitdauer gäbe, welche ein Patient ohne Neuroleptikum tolerieren könne.

1.1.4.2 Absetz-Modus

Uneinheitlich wird in den vorliegenden Studien die Frage beantwortet, ob ein langsames Reduzieren der Neuroleptika-Dosis gegenüber einem abrupten Absetzen einen Vorteil mit sich bringt. Bereits in der 1957 erschienenen Studie von WINKELMAN (706) wurde bei mit Chlorpromazin behandelten neurotischen Patienten die Medikation z.T. abrupt, z.T. über eine Woche ausschleichend abgesetzt: eine psychische Verschlechterung wurde deutlich häufiger festgestellt bei Patienten, bei denen abrupt abgesetzt worden war. GREENBERG & ROTH (277) überprüften diese Feststellung in einer doppelblinden Untersuchung von 42 chronisch schizophrenen Patienten, bei denen z. T. die Neuroleptika über 60 Wochen langsam reduziert oder aber abrupt abgesetzt wurden. Eine Exazerbation der psychopathologischen Symptomatik wurde in beiden Gruppen mit gleicher Häufigkeit gesehen, nur die somatischen Absetz-Symptome waren häufiger bei den Patienten, bei denen die Medikamente abrupt abgesetzt worden waren. Auch bei graduellem Entzug müssen also Rückfallraten erwartet werden, die denen nach abruptem Absetzen vergleichbar sind (93, 95, 171, 238, 246, 292, 318, 546, 590). Ein Unterschied besteht offenbar nur in der geringeren

Häufigkeit von Absetz-Symptomen (171, 244, 406, s. Kap. 1.3) bzw. in dem Zeitpunkt, an dem eine psychische Verschlechterung auftritt (546).

Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die Mitteilung von WISTEDT et al. (713), die eine (statistisch allerdings nicht signifikante) Tendenz zu einem schnelleren Abfall des Plasmaspiegels von Fluphenazin-Decanoat bei denjenigen Patienten feststellten, die nach dem Absetzen dieses Neuroleptikum einen psychotischen Rückfall erlitten hatten (dazu s. Kap. 1.1.4.3).

1.1.4.3 Metabolismus

Unklar geblieben ist bisher, welchen Einfluß der Metabolismus der Neuroleptika auf Zeitpunkt und Häufigkeit von psychotischen Rückfällen ausübt. Weitgehend anerkannt ist, daß es keine strenge Dosis-Wirkung-Beziehung bei den Neuroleptika gibt (156, 191, 340, 429, anders 395, 506). Dies gilt auch, wenn man angesichts der bei gleicher oraler Dosis von z.B. Chlorpromazin interindividuell bis zum hundertfachen variierenden Plasmaspiegel (154, 226) diese mit der klinischen Wirkung in Beziehung setzt (191).

Auch nach dem Absetzen der Neuroleptika bestehen erhebliche Unterschiede in der Abbaugeschwindigkeit, so daß nicht nur bei älteren, stoffwechselreduzierten Patienten z.T. noch nach vielen Wochen Plasmaspiegel des Neuroleptikum festgestellt werden kann-

ten (93, 123, 152, 171, 226, 437). So waren nach dem Absetzen des Depot-Neuroleptikum Fluphenazin-Decanoat in der Studie von WISTEDT et al. (713) noch nach sechs Monaten geringe Plasmakonzentrationen bestimmbar, die Halbwertszeiten des Neuroleptikum lägen bei den Patienten dieser Untersuchung zwischen 2 1/2 und 16 Wochen (cf. 712). Diese langsame Ausscheidung der Neuroleptika könnte einerseits für die geringe Rückfallhäufigkeit in den ersten vier bis sechs Wochen nach dem Absetzen verantwortlich sein und andererseits auch für das geringere Rückfallrisiko älterer Patienten (152, 713), denn im Gegensatz zu früheren Beobachtungen (405) besteht nach WISTEDT et al. (713) ein höheres Rückfallrisiko bei den Patienten, bei denen der Plasmaspiegel des abgesetzten Neuroleptikum schnell abfällt.

1.1.4.4 Umgebungsfaktoren

Neben den dargestellten Faktoren wie Selektionskriterien, Studiendesign etc. gibt es weitere, die die Rückfallhäufigkeit von schizophrenen Patienten beeinflussen können, die aber nicht in gleichem Maße durch die üblichen Untersuchungsmethoden in den Studienaufbau einbezogen werden: diese Faktoren betreffen einerseits das therapeutische Milieu, in dem ein Absetzversuch durchgeführt wird und andererseits die persönliche, z.B. familiäre Beziehungssituation der Patienten.

1.1.4.4.1 Therapeutisches Milieu

Seit der Einführung der Neuroleptika ist immer wieder auf die Bedeutung der Interaktion von medikamentöser Therapie und therapeutischem Milieu hingewiesen worden (267, 386, 666, 706). Diese Interaktion spiegelt sich eventuell auch in den Ergebnissen multizentrischer Untersuchungen wider: so fanden PRIEN et al. (557) im Rahmen einer methodisch sehr gründlich durchgeführten Studie mit stationär behandelten chronisch schizophrenen Patienten in den sieben beteiligten Kliniken Rückfallraten unter Plazebo zwischen 12% und 68%. HOGARTY & CHASE (325) berichten von entsprechend unterschiedlichen Ergebnissen der in verschiedenen Kliniken durchgeführten ambulanten Nachbehandlung von schizophrenen Patienten. Neben methodischen Differenzen wie unterschiedlichen Selektionskriterien, unterschiedlicher Toleranz gegenüber einer psychischen Verschlechterung etc. dürfte sich dabei auch die Unterschiedlichkeit des jeweiligen therapeutischen Milieus ausgewirkt haben, wie es durch Persönlichkeit des Arztes, seine Einstellung zu einer medikamentösen Therapie, Stationsmilieu, therapeutische Programme oder auch durch äußere Gegebenheiten wie die architektonische Gestaltung der Klinik geprägt wird. Als Beispiel sei hier auf einen Bericht von SCHWARTZ (617) verwiesen: bei drei schwer psychotisch erkrankten Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie erfolglos geblieben war, zeigte sich in dem Moment eine "paradoxe" klinische Verbesserung, in dem die behandelnden Ärzte die Hoffnung auf eine therapeutische Beeinflussung aufgegeben hatten und z.B. die Überweisung auf eine Station für

chronisch Kranke geplant wurde. SCHWARTZ interpretiert diesen Vorgang so, daß das Aufgeben einer therapeutischen Motivation auf Seiten der Ärzte die Patienten auf sich selbst verwiesen und zur Mobilisierung von Ich-Kräften gezwungen habe.

In diesem Zusammenhang ist auch auf die in zahlreichen Untersuchungen nachgewiesene therapeutische Wirkung einer die neuroleptische Therapie begleitenden psychotherapeutischen und psychosozialen Betreuung hinzuweisen: wenn auch Psychotherapie allein keine hinreichende Therapie für z.B. schizophrene Patienten darzustellen scheint, so vermag sie doch den therapeutischen Effekt der Neuroleptika deutlich zu verstärken (275, 285, 301, 316, 328, 329, 414; cf. auch das folgende Kapitel).

1.1.4.4.2' "Expressed Emotion", "Life Events"

Ausgehend von der Vorstellung, daß schizophrene Patienten eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber sozialen oder emotionalen Stressfaktoren haben, befaßten sich zunächst vor allem britische Autoren mit dem Einfluß solcher Faktoren. BROWN et al. (83) beobachteten, daß in der Reihe der das Rückfallrisiko beeinflussenden äußeren Faktoren die sogenannten "life events" (vom Patienten nicht verfügbare Lebensereignisse) sowie die emotionale Atmosphäre in der Familie der Patienten eine besondere Bedeutung haben.

Als operationales Maß für die Familienatmosphäre erwies sich die

im Begriff der "expressed emotion" (EE) zusammengefaßte Bestimmung des Verhaltens von Angehörigen; die Meßmethodik beruht auf einer Einschätzung des inhaltlichen Aspektes von Angehörigenausagen unter gleichzeitiger Beachtung des Ausdrucksverhaltens (Sprechgeschwindigkeit, Tonfall, Lautstärke, etc.) in einem standardisierten Interview (681). Es zeigte sich in einer Reihe von Studien, daß unter den "expressed emotion" die Faktoren "Zahl der kritischen Bemerkungen", "Feindseligkeit" und "emotionale Überengagiertheit" insofern eine hohe prognostische Relevanz hatten, als hohe Werte dieser Faktoren mit einem hohen Risiko eines schizophrenen Rückfalles verbunden waren (83, 400, 417, 511, 682). VAUGHN & LEFF (680) konnten in einer Gruppe von 128 Patienten zeigen, daß bei Patienten, die in Familien mit hohen EE-Werten lebten und die mehr als 35 Stunden in der Woche direkten Kontakt mit ihren Angehörigen hatten, in einem Zeitraum von neun Monaten ein deutlich höheres Rückfallrisiko bestand als bei den übrigen Patienten. Auf diese Weise ergab sich eine "Hierarchie des Rückfallrisikos": 92% der Patienten, die in engem Kontakt mit Angehörigen lebten, welche ein hohes Maß an "expressed emotion" gezeigt hatten und die keine neuroleptische Dauermedikation einnahmen, erlitten im genannten Zeitraum einen psychotischen Rückfall. Patienten, die unter vergleichbaren Bedingungen lebten, aber Neuroleptika nahmen, hatten in 53% einen Rückfall. Demgegenüber lagen die Rückfallraten bei Patienten, die weniger Kontakt zu ihren Angehörigen hatten, wesentlich niedriger (ohne Einnahme von Neuroleptika bei 42% und mit neuroleptischer Dauermedikation bei 15%) und etwa auf dem gleichen Niveau wie bei den Patienten,

die in einer weniger emotional belastenden Familie (niedrige EE-Werte) lebten (12 - 15%).

Dieses Konzept hat nicht nur theoretische Bedeutung für die Genese schizophrener Erkrankungen oder für das Abschätzen des Rückfallrisikos. Seine praktische Bedeutung konnten einige Studien nachweisen, die eine therapeutische Einflußnahme auf die Familiensituation schizophrener Patienten oder auch nur eine Verminderung des Kontaktes zwischen diesen Patienten und ihren Familien zum Ziel hatten (214, 399, 400, 418, 419): das Rückfallrisiko lag z.B. in der Studie von KUIPERS et al. (400) bei 50% in der Kontrollgruppe und bei 9% in der familientherapeutisch betreuten Experimentalgruppe. In der jüngsten, über zwei Jahre gehenden Studie von LEFF et al. (419) mit schizophrenen Patienten, die in Familien mit hohen "expressed emotion" lebten, war die Rückfallrate in der intensiv betreuten Experimentalgruppe 14%, in der "nur" medikamentös behandelten Kontrollgruppe 78%.

Eine weitere Beobachtung war, daß bei einem im Vergleich mit Kontrollgruppen signifikant größeren Prozentsatz von wieder psychotisch gewordenen schizophrenen Patienten in den Wochen vor der psychotischen Exazerbation ein positives (z.B. der Patient oder ein Angehöriger tritt eine neue Arbeitsstelle an, wird befördert, etc.) oder ein negatives Ereignis (Tod oder Krankheit eines Angehörigen, Verkehrsunfall, etc.) stattgefunden hatte (65, 82, 103, 121, 317, 416, 457, 478). Andere Autoren konnten allerdings keine Beziehung zwischen einem erfolgten Rückfall und einem vor-

ausgegangenen Lebensereignis feststellen (708, 721). Dies mag allerdings auch durch methodische Unterschiede bedingt sein, vor allem durch den Zeitpunkt, an dem nach solchen Ereignissen gefragt wird: so berichtet HERZ (315), daß nahezu alle während einer beginnenden schizophrenen Phase nach einem als "life event" zu klassifizierenden Lebensereignis befragten Patienten ein solches Ereignis angeben konnten; dies war dagegen in anderen Studien, in denen die Patienten mehrere Wochen oder Monate nach dem Rückfall befragt wurden, nicht möglich (317, 318).

Gegenüber den "life events" wie gegenüber einer den Patienten emotional belastenden Familienatmosphäre kann nach den mitgeteilten Ergebnissen eine neuroleptische Dauermedikation eine protektive, potentiell Rückfall-verhütende Wirkung haben, eventuell über eine Verminderung der Streßanfälligkeit, der Vulnerabilität des Patienten (315, 316, 417). Umgekehrt haben Patienten mit einer sie tolerierenden Familie und einer neuroleptischen Dauermedikation die größten Chancen, außerhalb stationärer Betreuung ohne ein Rezidiv zu bleiben (cf. 696).

1.1.4.5 Neurochemische Prädiktoren

Eine Reihe von Untersuchungen wurde der Frage nach möglichen neurochemischen Prädiktoren einer Rückfallgefährdung gewidmet.

1.1.4.5.1 Prolaktin-Spiegel

LAUGHREN et al. (411, cf. 84) setzten bei 11 langjährig mit Neuroleptika behandelten Männern für vier Wochen die Medikamente ab und fanden eine klinische Verschlechterung nur bei den drei Patienten mit den niedrigsten Prolaktinspiegeln (< 6 ng/ml).

Ähnlich sahen ZANDER et al. (726), daß die "high risk"-Patienten dieser Studie, die nach dem Absetzen psychopathologisch eine Verschlechterung zeigten, während der neuroleptischen Behandlung die niedrigsten Prolaktinspiegel im Liquor und im Plasma hatten.

1.1.4.5.2 Noradrenalin-Spiegel

Ausgehend von Befunden, daß Neuroleptika neben den dopaminergen auch noradrenerge Systeme beeinflussen, untersuchten ALBUS et al. (14) die mögliche Bedeutung des Noradrenalin-Spiegels für psychopathologische Veränderungen nach dem Absetzen von Neuroleptika: die Autoren setzten bei 24 chronisch schizophrenen Männern für 12 Tage die Neuroleptika ab. 12 dieser Patienten hatten während der neuroleptischen Behandlung hohe (948 ± 447 pg/ml), 12 Patienten niedrige Noradrenalin-Spiegel (404 ± 250 ng/ml). Psychopathologisch zeigte sich in beiden Gruppen nach dem Absetzen eine Abnahme der BPRS-Scores für "Anergie"; bei dem Score "Angst-Depression" fand sich eine deutliche Abnahme bei den Patienten mit zuvor hohen Noradrenalin-Spiegeln, eine leichte Zunahme bei den Patienten mit niedrigen Noradrenalin-Spiegeln. Diese Patien-

ten zeigten zudem eine Zunahme der AMPD-Scores für "paranoide Vorstellungen". Bei den übrigen psychopathologischen Beobachtungen fand sich kein Unterschied.

1.1.4.5.3 Amphetamin-Response

Eine Reihe von Studien untersuchte die prädiktive Bedeutung von psychopathologischen Veränderungen nach der Gabe von Psychostimulantien wie Amphetamin für die Einschätzung des Rückfallrisikos von schizophrenen Patienten.

VAN KAMMEN et al. (675) gaben 13 schizophrenen, neuroleptisch behandelten Patienten d-Amphetamin-Infusionen: die sechs Patienten, die darauf mit einer deutlichen Verstärkung psychotischer Symptome reagierten, erlitten innerhalb von drei Monaten nach dem Absetzen der Neuroleptika einen Rückfall, dagegen nur einer von den sieben Patienten, die keine Reaktion auf das Amphetamin gezeigt hatten (ähnlich bei 424).

ANGRIST et al. (22) gaben 24 schizophrenen Patienten, bei denen Depot-Neuroleptika langsam reduzierend abgesetzt worden waren, etwa sechs Wochen nach der letzten Injektion ein Amphetamin-Präparat. Fünf Patienten zeigten eine leichte Verstärkung der schizophrenen Symptome, diese fünf erlitten innerhalb von 30 Tagen nach dem Versuch einen psychotischen Rückfall. Die Patienten, bei denen keine deutliche Reaktion aufgetreten war, zeigten nach dem Versuch sehr unterschiedliche Krankheitsverläufe (Rückfälle zwischen 20 und über 600 Tage nach dem Versuch). Die Auto-

ren folgern, daß eine positive Amphetamin-Response mit einem hohen Rückfallrisiko verbunden sei, daß eine negative Response dagegen keinen prädiktiven Wert habe.

Einen Ansatz zu einem theoretischen Erklärungsmodell für diese mögliche prädiktive Bedeutung einer positiven Amphetamin-Response liefert der Versuch von MÜLLER-SPAHN et al. (488). Die Autoren fanden bei Patienten mit floriden psychotischen Symptomen einen erhöhten Anstieg des Wachstumshormon-(GH-)Serumspiegels nach Amphetamingabe. Nach Angaben der Autoren beruht diese gesteigerte Reaktion möglicherweise auf einer erhöhten Aktivität dopaminerger Rezeptoren und repräsentiert damit eventuell eine erhöhte Vulnerabilität zentraler Regulationsmechanismen.

1.2.1 Symptomatik und Zeitverlauf

Es ist bereits darauf hingewiesen worden, daß neben den langsam, im Laufe von Wochen oder Monaten sich entwickelnden psychotischen Rückfällen auch psychische Veränderungen innerhalb von wenigen Tagen nach dem Absetzen der Neuroleptika auftreten können. Neben den leichteren und relativ unspezifischen Symptomen wie Unruhe, Angst, Schlafstörungen etc. wurden nach dem Absetzen auch akut auftretende bzw. sich rapide verstärkende schizophrene Symptome beobachtet (113, 114, 115, 116, 200, 692, 715, 716).

In einer kasuistischen Mitteilung berichten EKBLOM et al. (200) von zwei schizophrenen Patienten, die drei Monate bzw. ein Jahr mit Clozapin (300 - 450 mg/die) behandelt worden waren und unter dieser Therapie eine weitgehende Remission der psychotischen Symptome gezeigt hatten. Bei beiden Patienten mußte wegen hämatologischer Veränderungen (Thrombozytopenie bzw. Leukopenie) Clozapin abrupt abgesetzt werden. Innerhalb von 24 bzw. 48 Stunden kam es bei diesen Patienten zu einer rapiden Verschlechterung mit psychotischen Affekt- und Ichstörungen, Halluzinationen, eine Patientin unternahm einen Suizidversuch. Die Gabe von Thioridazin führte zu einer nur langsamen Remission der Symptomatik.

Ähnliche Beobachtungen teilen CHOUINARD & JONES (114) von zwei Patienten mit.

Auch in einer Reihe von Therapiestudien traten z.T. bereits beim Reduzieren der neuroleptischen Dosis psychotische Rückfälle auf. HOGARTY et al. (330) sahen bei zwei von 41 Patienten, die unter einer Behandlung mit Depotneuroleptika über vier Jahre symptomfrei geblieben waren, bereits während der Absetzphase eine akute psychische Verschlechterung. CAPSTICK (95) verlängerte bei 59 ambulant betreuten schizophrenen Patienten langsam die Intervalle zwischen den Injektionen des Depotneuroleptikum Fluphenazin-Decanoat: 25 dieser Patienten erlitten während der Absetzphase psychotische Rückfälle, die jeweils in den letzten Tagen vor der neuen Depotinjektion gehäuft auftraten. Dabei war auffällig, daß die Symptomatik bei Patienten mit frühzeitigem Rückfall sich häufig von der früheren Symptomatik unterschied, wogegen Patienten mit später, also nach dem vollständigen Absetzen der Neuroleptika auftretenden Rückfällen öfter die gleichen Symptome wieder zeigten wie bei früheren Krankheitsschüben. Damit besteht die Möglichkeit, daß das Absetzen von Neuroleptika selbst psychotische Symptome provozieren kann. Von besonderer Bedeutung sind daher zwei Berichte von Patienten, die nicht wegen einer schizophrenen Erkrankung mit Neuroleptika behandelt worden waren, nach dem Absetzen aber eine schizophrene Symptomatik entwickelten. WITSCHY et al. (715, 716) sahen bei einem 26-jährigen Patienten mit einer bipolaren affektiven Psychose innerhalb von drei Tagen nach dem Absetzen von Fluphenazin eine floride psychotische Symptomatik mit paranoiden Ideen sowie Denk- und Ich-Störungen. Bei diesem Patienten war zuvor nie eine solche Symptomatik aufgetre-

ten. KENT & WILBER (375) berichten von einer 85-jährigen Patientin, die seit 20 Jahren wegen einer Hypertonie mit dem - früher auch als Neuroleptikum verwendeten, zentral antidopaminerg wirkenden - Reserpin behandelt worden war: drei Tage nach dem Absetzen kam es bei dieser Patientin zu Halluzinationen, Hyperaktivität und euphorischen Zuständen, die nach erneuter Verabreichung von Reserpin innerhalb von einer Woche wieder verschwanden.

Es ist diskutiert worden, ob solche Symptome als "Absetz-Psychosen" angesehen werden können und ob ihnen möglicherweise Veränderungen zugrunde liegen, die durch die chronische Verabreichung von Neuroleptika selbst induziert werden.

1.2.2 Pathophysiologische Hypothesen zu den "Absetz-Psychosen"

In Analogie zur hypothetischen Pathophysiologie der Spätdyskinesien haben einige Autoren versucht, die beschriebenen "Absetz-Psychosen" als Resultat einer Sensitivitätsänderung zentraler Rezeptoren zu erklären.

Im Tierversuch wurde belegt, daß eine chronische Behandlung mit Neuroleptika zu einer Supersensitivität dopaminergere Rezeptoren im Striatum führen kann (91, 490). Diese Sensitivitätsänderung (verändertes Bindungsverhalten und/oder veränderte Zahl der Rezeptoren) führt zu einer dopaminergen Überfunktion, die sich klinisch z.B. in der Gestalt der Spätdyskinesien äußern kann (250, 378, 379, 660, cf. 687).

Klinische Studien haben weiterhin gezeigt, daß die tuberoinfundibulären Dopamin-Rezeptoren gegenüber der Prolaktin-stimulierenden Wirkung der Neuroleptika eine Toleranz entwickeln können (495, 496). CHOUINARD & JONES (114) wiesen darauf hin, daß es auch einzelne tierexperimentelle und klinische Belege für eine Toleranzentwicklung zentraler Rezeptoren gegenüber dem antipsychotischen Effekt der Neuroleptika gibt. So mußte in einer kontrollierten Studie mit Fluphenazin-Enanthat versus Fluphenazin-Decanoat bei einem Teil der Patienten im Verlauf der siebenmonatigen follow-up Untersuchungen die Dosis deutlich gesteigert werden. DAVIS & ROSENBERG (158) fanden in Tierexperimenten eine Supersensitivität im Bereich mesolimbischer Dopamin-Rezeptoren nach langfristiger Gabe von Neuroleptika. Titel und Fragestellung dieser Arbeit lauten: "Is there a limbic system equivalent of tardive dyskinesia?"

Ausgehend von der Vorstellung, daß die Aktivität von Dopamin-Rezeptoren im mesolimbischen System mit der Entstehung psychopathologischer Symptome assoziiert sei, wurde diskutiert, daß diese Veränderungen der Rezeptorsensitivität mit der schizophrenen Erkrankung selbst verbunden sein könnten: OWEN et al. (516) und PANDEY et al. (521) fanden in neuroendokrinologischen und in Rezeptorbindungsstudien Hinweise auf eine erhöhte Sensitivität von Dopamin-Rezeptoren bei schizophrenen Patienten. Auch CHOUINARD (115) postulierte, daß eine Unterfunktion der Dopamin-Rezeptoren im mesolimbischen System mit den Negativsymptomen der

Schizophrenie, eine gesteigerte Funktion mit den produktiven psychotischen Symptomen zusammenhängen könnte.

In diesem Zusammenhang kann nicht auf die zahlreichen methodischen Probleme solcher Studien eingegangen werden (vergl. hierzu den Übersichtsartikel von LANGER et al. (408)). Ausgehend von den klinischen Beobachtungen postulieren CHOUINARD & JONES (114), daß eine langfristige Behandlung mit Neuroleptika eine "Supersensitivitäts-Psychose" induzieren könne. Sie stützen ihre Theorie mit den folgenden Argumenten:

1. Die Symptomatik entsteht unmittelbar während oder nach einer Reduktion der Dosis der Neuroleptika, wogegen zwischen dem Absetzen der Neuroleptika und dem Wiederauftreten der schizophrenen Erkrankung ("Rückfall") meist eine längere Latenz liegt. Die Autoren zitieren die typische Äußerung eines Patienten, bei dem sie das Vorliegen einer solchen Supersensitivitäts-Psychose postulieren: "Früher nahm ich meine Medikamente auch nicht regelmäßig und mußte einmal im Jahr oder alle zwei Jahre in die Klinik. Jetzt nehme ich die Medikamente regelmäßig ein, werde aber sofort krank, wenn ich nur eine einzige Injektion auslasse oder einmal meine Medikamente nicht einnehme". D.h.: während einer neuroleptischen Therapie ist die Supersensitivitäts-Psychose supprimiert, "maskiert", bei Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung erfolgt ein sofortiger Rückfall.

2. Voraussetzung ist, daß die Patienten längere Zeit, meist mehrere Jahre neuroleptisch behandelt wurden (entsprechend der Entwicklung von Spätdyskinesien).

3. CHOUINARD & JONES (114) beschreiben es als charakteristisch,

daß - außer der postulierten Supersensitivität im mesolimbischen System - weitere dopaminerge Rezeptorensysteme von einer solchen Sensitivitätsänderung betroffen sind. V.a. bei den relativ unspezifisch verschiedene dopaminerge Systeme blockierenden Neuroleptika ist daher zu erwarten, daß Patienten mit einer Supersensitivitäts-Psychose häufiger und stärker ausgeprägte Zeichen z.B. einer Spätdyskinesie haben. Die Autoren weisen auf eine eigene Studie hin, in der sie eine Verbindung von psychotischer Dekompensation mit einer Verstärkung der Spätdyskinesien sahen (116; cf. die ähnlichen Beobachtungen von DECKWITZ et al.(162)). Unter Umständen ist diese Verbindung weniger eng bei Substanzen wie z.B. Clozapin, die spezifischer die Dopamin-Rezeptoren im mesolimbischen System blockieren (200).

4. CHOUINARD & JONES (114) postulieren, daß hohe Prolaktinspiegel und damit verbundene sexuelle Funktionsstörungen ebenfalls charakteristisch seien, da bei den Dopamin-Rezeptoren im tubero-infundibulären System bisher keine Sensitivitätsänderung durch chronische Neuroleptika-Behandlung beobachtet worden sei. D.h. eine durch die Entwicklung der Supersensitivität im mesolimbischen System notwendig werdende Dosissteigerung führe dann zu entsprechend ansteigenden Prolaktinspiegeln. Es wurde aber bereits erwähnt, daß inzwischen durchaus Belege für eine Sensitivitätsänderung der Prolaktin-stimulierenden Rezeptoren vorliegen (726).

5. Ein weiteres typisches Merkmal der Supersensitivitäts-Psychose wurde schon angegeben: bei diesen Patienten werden im Laufe der Behandlung kontinuierlich ansteigende Neuroleptika-Dosen

benötigt, um eine Kontrolle der psychopathologischen Symptomatik zu gewährleisten.

6. Wie bei den Spätdyskinesien besteht die wirksamste Therapie einer Supersensitivitäts-Psychose in erneuter Gabe von Neuroleptika.

Nach CHOUNARD & JONES (115) kann eine Supersensitivitäts-Psychose nach dem Absetzen der Neuroleptika drei verschiedene Verlaufsformen annehmen:

- eine reversible "Absetz-Psychose", die wenige Tage nach dem Absetzen der Neuroleptika auftritt und bis zur 6. Woche nach dem Absetzen spontan verschwindet;

- eine gemischte Form, die der "covert dyskinesia" (s. Kap. 1.3.2.1.4) vergleichbar ist: nach dem Absetzen zeigt sich eine Verschlechterung, der eine langsame, eventuell unvollständige Remission folgt;

- eine nicht reversible, den persistierenden Spätdyskinesien entsprechende Form. WILSON et al. (705) schlugen für diese Form den Begriff "tardive dysmentia" vor.

Es ist zu erwarten, daß - wiederum in Analogie zu den Spätdyskinesien - die Sensitivitätsänderung graduell zunimmt, daß also viele Zwischenstufen denkbar sind und die klinisch beobachteten Fälle nur die möglicherweise stärkste Ausprägung der Supersensitivität darstellen.

Für diese - insgesamt wohl eher spekulative - Theorie spricht, daß offenbar auch nicht-schizophrene Patienten nach dem Absetzen

von Neuroleptika akute, als Schizophrenie-ähnlich angesehene Symptome aufweisen können (cf. 594, 715, 716), bzw. daß die Symptome sich von den im früheren Krankheitsverlauf der Patienten unbeobachteten Symptome unterscheiden können (95).

Problematisch bleibt - neben den methodischen Schwierigkeiten (cf. 687) - , wie z.B. zwischen der Symptomatik einer Supersensitivitäts-Psychose und dem Ausbruch eines vor dem Absetzen der Neuroleptika supprimierten, spontan sich entwickelnden Schubs der schizophrenen Erkrankung unterschieden werden soll. Weiterhin ist es vorstellbar, daß das weite Spektrum der möglichen körperlichen Absetz-Symptome bei einzelnen Patienten schizophrene Symptome vortäuschen kann.

1.3 KÖRPERLICHE ABSETZSYMPTOME

Weit weniger Aufmerksamkeit als die Häufigkeit von psychotischen Rückfällen haben in den bisher vorliegenden Absetzstudien die keineswegs seltenen somatischen Störungen gefunden. Diese in dem Übersichtsartikel von LACOURSIERE et al. (406) "medizinische Absetzeffekte" genannten Symptome sind nicht nur wegen ihres potentiell erheblichen Schweregrades von Bedeutung. Ihre Identifizierung kann vor allem auch vor der Mißdeutung als Anzeichen eines psychotischen Rückfalles schützen.

1.3.1 Vegetative Störungen

1.3.1.1 Symptomatik und Zeitverlauf

Unter den somatischen Absetzsymptomen sind als die häufigsten zunächst gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Magenschmerzen u.ä. zu nennen (47, 78, 162, 206, 237, 302, 423, 524), gelegentlich auch Einnässen oder Einkoten (68). Die Bedeutung dieser Symptome kann ein von KALMANN & WARNER (362) mitgeteilter Fall verdeutlichen: bei einem 23-jährigen schizophrenen Mann kam es drei Tage nach dem Absetzen von 15 mg Haloperidol, 6 mg Benzotropin sowie 150 mg Imipramin zu starker Übelkeit und Erbrechen, die über zehn Tage anhielten und zu einem deutlichen Gewichtsverlust (5,5 kg) sowie zu einer behandlungsbedürftigen metabolischen Alkalose führten. Gastroskopisch konnte kein pathologischer Befund gesehen werden, ein Therapieversuch mit

Antazida brachte keine Änderung. Erst nach erneuter Gabe von Haloperidol und einem Anticholinergikum kam es zu allmählichem Verschwinden der Symptome. Ähnliche Beobachtungen machten YEPES & WINSBERG (723) bei zwei Kindern, bei denen die Symptome sogar noch länger anhielten (28 bzw. 32 Tage).

Neben den gastrointestinalen Beschwerden steht eine Reihe von z.T. eher unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schwindel, Angst, innere Unruhe und Gespanntheit, trockene Schleimhäute, Hypotonie, Schlafstörungen u.a. (117, 206, 278, 358, 370, 460). In seltenen Fällen kann es nach dem Absetzen von Neuroleptika offenbar auch zu Delirien kommen (218, 575).

Gemeinsam ist allen genannten Symptomen, daß sie innerhalb von 24 Stunden bis maximal wenige Tage nach dem Absetzen der Neuroleptika auftreten und in den meisten Fällen nach etwa zwei Wochen spontan wieder verschwinden (244, 460). Allerdings beobachteten CHOUINARD et al. (117) bei 26 Patienten nach dem Absetzen niedrigerpotenter Neuroleptika persistierende, in Einzelfällen bis zu sieben Monate anhaltende Absetz-Symptome.

1.3.1.2 Häufigkeit

Über die Häufigkeit solcher Symptome liegen sehr unterschiedliche Angaben vor: es werden Häufigkeiten zwischen 2% (357) und 85%

(460) berichtet, einige Autoren sahen überhaupt keine somatischen Absetzsymptome (477, 568, 698). In ihrem Übersichtsartikel wiesen LACOURSIERE et al. (406) darauf hin, daß somatische Störungen wie die nach dem Absetzen von Neuroleptika beschriebenen unabhängig von einer Medikation oder von einem Absetzversuch bei etwa 10% der psychiatrischen Patienten gesehen werden können, unter diesem Wert liegende Häufigkeiten nach dem Absetzen von Neuroleptika also sehr unwahrscheinlich seien. Für die große Spannweite zwischen den angegebenen Häufigkeiten kommen methodische Faktoren in Betracht wie die Genauigkeit der Diagnostik, Einsatz eines Placebos etc. Darüberhinaus besteht eine weitgehende Übereinstimmung darüber, daß ein graduelles Absetzen der Neuroleptika eine gewisse protektive Wirkung gegenüber somatischen Entzugserscheinungen habe (171, 244, 278, 323, 406, 706), wenn auch einzelne Autoren keinen Einfluß von abruptem bzw. graduelltem Entzug auf die Häufigkeit der Absetzsymptome (206, 298) bzw. nur einen Unterschied im Zeitpunkt des Auftretens solcher Symptome sahen (546).

1.3.1.3 Risikofaktoren

Aus einzelnen Studien ist zu entnehmen, daß bei älteren Patienten (48) sowie bei Frauen (48, 162, 206) häufiger mit dem Auftreten vegetativer Absetz-Symptome gerechnet werden muß. Wenig Einfluß scheint die Höhe der vor dem Absetzen verabreichten neuroleptischen Dosis auf die Häufigkeit von Absetz-Symptomen zu haben (78, 162, 237, 244), nur bei Kindern ergaben sich größere Probleme bei

den mit höheren Dosen behandelten Patienten (298).

Eine entscheidende Rolle kommt offenbar dem pharmakologischen Typ des verabreichten Neuroleptikums zu, vor allem der Ausgeprägtheit der bei allen Neuroleptika zu beobachtenden anticholinergen Wirksamkeit: "je stärker diese ausgeprägt ist, desto eher ist mit somatischen Absetzeffekten zu rechnen (117, 206, 302, 434, 460, 674)." Ausgehend von einer Literaturübersicht errechneten LUCHINS et al. (434), daß 44% der mit deutlich anticholinerg wirksamen Neuroleptika behandelten Patienten nach dem Absetzen körperliche Absetzsymptome entwickelten gegenüber 25% der Patienten, die schwach anticholinerge Neuroleptika erhalten hatten. Diese Differenz wird nach LUCHINS et al. noch deutlicher (56% vs. 4%) in den Studien, in denen nicht gleichzeitig mit den Neuroleptika auch die Antiparkinson-Medikamente abgesetzt worden waren.

Diese Feststellung wird gestützt durch die Erfahrungen, die in Absetzversuchen mit Anticholinergika und trizyklischen Antidepressiva gemacht worden sind. Nach dem Absetzen von Anticholinergika wurden neben extrapyramidal-motorischen Störungen auch vegetative Symptome beobachtet; diese Symptome traten auch auf, wenn die Neuroleptika in unveränderter Dosis weitergegeben worden waren (101, 345, 444, 445, 531, 582, 693; zum Absetzen von Antidepressiva vergl. Kap. 2.1.2). Einige Autoren schlugen daher vor, bei Neuroleptika und Anticholinergika erhaltenden Patienten zunächst die Neuroleptika abzusetzen und erst etwa zwei Wochen später mit der Reduktion der anticholinergen Zusatzmedikation zu

beginnen (243, 406, 445).

1.3.1.4 Pathophysiologische Grundlagen

Aufgrund der genannten Beobachtungen wurde postuliert, daß den somatischen Absetzsymptomen ein cholinerg Rebound-Mechanismus zugrundeliege, der entweder durch die anticholinerge Wirksamkeit der Neuroleptika, durch die begleitende Antiparkinson-Medikation oder durch eine Interaktion beider induziert werde (252, 423, 524, 631). Ein Beleg für diese Vorstellung kann aus der Kasuistik von EPPLE & MISHRA (206) entnommen werden: die Autoren sahen bei einer Patientin bereits während der Dosisreduktion von Pericyazin (einem deutlich anticholinerg wirksamen Neuroleptikum) dramatische Absetz-Symptome, die nach Verabreichung des Anticholinergikum Benztropin deutlich abnahmen.

In Tierversuchen beobachtete Analogien zu Absetz-Symptomen wie Unruhe, Schlafstörungen etc. haben eher auf einen dopaminergen Rebound-Mechanismus schließen lassen (59, 60, 158, 401, 519, 569, 570, 586, 687). Vor allem auch für die beschriebenen Fälle von langdauerndem Erbrechen nach dem Absetzen von Neuroleptika ist die Entstehung einer Dopamin-Supersensitivität im Bereich der Chemorezeptor-Trigger-Zone in der Medulla oblongata postuliert worden (362, 627, 723).

1.3.1.5 Therapie

Schwerste, therapiebedürftige Fälle von somatischen Absetz-Symptomen können entweder mit Hilfe von Neuroleptika (218, 362), von Anticholinergika (338, 406, 524) oder symptomatisch, z.B. mit Antazida oder Sedativa behandelt werden. In den meisten Fällen ist aber keine Therapie notwendig (244).

1.3.2 Extrapyramidale Bewegungsstörungen

1.3.2.1 Symptomatik und Zeitverlauf

1.3.2.1.1 Parkinsonoid

Symptome eines neuroleptisch bedingten Parkinsonoids bilden sich nach dem Absetzen der Neuroleptika in der Regel in 3 - 6 Wochen zurück (162), können aber in einzelnen Fällen auch verstärkt auftreten (338). Es ist bekannt, daß das Absetzen von Anticholinergika allein zu der Verstärkung eines Parkinsonoids führen kann (283, 445, 531, 582). Werden Neuroleptika und Anticholinergika gleichzeitig abgesetzt, so kann es innerhalb von wenigen Tagen zu einer deutlichen Verstärkung des Parkinsonoids kommen, welcher offenbar meist eine wenige Wochen dauernde Remissionsphase folgt (631).

1.3.2.1.2 Spätdyskinesien

Bei Patienten mit Neuroleptika-bedingten Spätdyskinesien kann eine Dosisreduktion bzw. das Absetzen der Neuroleptika zu einer Verstärkung der Bewegungsstörungen führen (162, 213, 341, 363, 661), die allenfalls über einen Zeitraum von mehreren Monaten eine langsame Remission zeigen und in manchen Fällen irreversibel sein können (142, 347, 717). Andererseits muß gerade beim Auftreten von Spätdyskinesie-Symptomen ein Absetzversuch gemacht werden, da in einigen Fällen auch eine Verbesserung der Bewegungsstörungen nach dem Absetzen der Neuroleptika festgestellt werden konnte (714).

1.3.2.1.3 Absetz-Dyskinesien

Nicht durch die Symptomatik, wohl aber durch den Verlauf unterscheiden sich die erstmals nach einem Absetzen der Neuroleptika beobachteten Dyskinesien von den Spätdyskinesien: die Absetz-Dyskinesien treten innerhalb von wenigen Tagen (bis etwa vier Wochen) nach dem Absetzen des Neuroleptikums auf, zeigen aber über einen Zeitraum von 4 - 6, maximal 12 Wochen eine spontane Remission (47, 162, 207, 241, 314, 714). In der Untersuchung von DECKWITZ et al. (162) traten bei neun von 13 Patienten in den ersten vier Wochen nach dem Absetzen der Neuroleptika Bewegungsstörungen auf, die sich bei den männlichen Patienten nach 1 - 6

Wochen, bei den weiblichen Patienten nach 6 - 13 Wochen zurückbildeten. Auch in der Studie von BATTEGAY (47) waren die Absetz-Dyskinesien bei Frauen etwas ausgeprägter. Eventuell noch häufiger als bei Erwachsenen können Absetz-Dyskinesien bei Kindern auftreten (205, 381, 546): 9 von 41 Kindern, bei denen GUALTIERI et al. (298) die Neuroleptika absetzten, zeigten solche Bewegungsstörungen, die innerhalb von acht Wochen spontan remittierten.

1.3.2.1.4 "covert dyskinesia"

In der vorliegenden Literatur finden sich Berichte von Patienten, bei denen erstmals nach dem Absetzen von Neuroleptika Dyskinesien auftraten, die dann aber über einen längeren Zeitraum keine Verbesserung zeigten (99, 162, 298, 341, 714). GARDOS et al. (244) bezeichnen solche Bewegungsstörungen als "covert dyskinesia": diesem Begriff liegt die Vorstellung (s.S. 78 ff.) zugrunde, daß es durch langjährige Therapie mit Neuroleptika zu einer Supersensitivität von Dopaminrezeptoren kommen könne, welche ein zunächst noch latentes dopaminerges Übergewicht erzeuge. Dieses latente, noch unterschwellige dopaminerge Übergewicht werde durch das Absetzen der antidopaminergen Neuroleptika "demaskiert" und führe dann zu den üblichen, oft irreversiblen, Symptomen der Spätdyskinesie. Nach GARDOS et al. (244) muß man nach dem Absetzen der Neuroleptika erstmals auftretende Dyskinesien als "covert dyskinesia" ansehen, wenn über 6 - 12 Wochen keine Zei-

chen einer spontanen Remission zu erkennen sind.

CARPENTER et al. (99) wiesen darauf hin, daß die "covert dyskinesia" vor allem auch deshalb von Bedeutung sind, weil sie den tatsächlichen Anteil der Patienten mit Spätdyskinesien deutlich erhöhen könnten; bei diesen Patienten ist möglicherweise das pathophysiologische Korrelat der Spätdyskinesien bereits vorhanden, die chronische Behandlung mit Neuroleptika verhindert nur (bzw. vorerst noch) das Auftreten klinischer Symptome.

1.3.2.2 Risiko-Faktoren

Zur Frage nach Risiko-Faktoren für das Auftreten von Absetz-Dyskinesien liegen bisher kaum Angaben vor. Es ist anzunehmen, daß sie den Risikofaktoren für das Auftreten von Spätdyskinesien weitgehend entsprechen (cf. dazu 661). In der Untersuchung von ESCOBAR & TUANSON (207) traten Absetz-Dyskinesien häufiger nach oraler Gabe von Fluphenazin (bei 8 von 9 Patienten) als nach i.m.-Gabe von Fluphenazin-decanoat (2 von 7 Patienten) auf. Darüberhinaus waren Absetz-Dyskinesien häufiger bei jüngeren Patienten und unterschieden sich damit von den Spätdyskinesien, die eine Zunahme der Häufigkeit bei zunehmendem Alter der Patienten zeigen. Weiterhin waren die Absetz-Dyskinesien in der genannten Studie stärker ausgeprägt bei Frauen und traten vor allem nach höheren Dosen auf.

1.3.2.3 Therapie

Die Therapie der Absetz-Dyskinesien und v.a. der persistierenden "covert dyskinesia" stellt wie die Therapie der eigentlichen Spätdyskinesien ein ungelöstes Problem dar: die wirksamste Therapie ist mit Hilfe von Neuroleptika möglich, die aber zugleich kausal an der Entstehung dieser Bewegungsstörungen beteiligt sind und damit für eine längerfristige Therapie ausscheiden. Vor allem bei klinisch gut remittierten, ambulant betreuten Patienten muß aber ein Therapieversuch unternommen werden, um die möglicherweise erheblichen Einschränkungen des Patienten durch die Bewegungsstörungen zu minimieren (77). U.U. könnten sich auch atypische Neuroleptika wie Tiaprid als hilfreich erweisen (32, 284, 547).

Bei der Beurteilung der in Tabelle 8 zusammengefaßten Symptome, die nach dem Absetzen von Neuroleptika auftreten können, ist die differentialdiagnostische Unterscheidung der vegetativen oder extrapyramidalen Absetz-Symptome von Prodromalzeichen eines psychotischen Rückfalles von prognostischer und therapeutischer Bedeutung. Es wurde bereits darauf hingewiesen (S. 30 ff), daß vor allem in den ersten Phasen eines psychotischen Rückfalles somatische Beschwerden wie Nervosität, Schlafstörungen, psychomotorische Unruhe u.a. geäußert werden können, die eine Verwechslung mit somatischen Absetzsymptomen ermöglichen. Ähnliches gilt bei dem Auftreten von extrapyramidalen Störungen: die emotionale Beeinflußbarkeit z.B. von Symptomen der Spätdyskinesie ist oft beobachtet worden (cf. 661). Andererseits beschrieb KRAEPELIN (390) lang vor der neuroleptischen Ära Nystagmus und erhöhte Lidschlag-Frequenz (die auch im Rahmen einer Spätdyskinesie auftreten können) als Symptome der dementia praecox, eine Abnahme des Lidreflexes als Symptom der Katatonie (cf. 79, 647). VAN PUTTEN et al. (678) beschrieben Fälle von psychotischer Exazerbation während einer neuroleptischen Therapie: alle diese Patienten hatten bei Beginn des psychotischen Rückfalles extrapyramidale Störungen (meist Akathisie) gezeigt.

Für einen Teil der somatischen wie der extrapyramidalen Absetz-Symptome kommt also eine diagnostische Interpretation als Symp-

Symptomatik	Beginn	Verlauf	fördernde Faktoren	Therapie	Prävention
somatische Absetzsymptome	akut nach wenigen Tagen	meist nach etwa 2 Wochen spontane Remission	öfter bei Neuroleptika mit deutlich anticholinergem Wirkungsmechanismus Absetzen von NL und ACh. Abruptes Absetzen?	meist nicht nötig, sonst symptomatisch oder mit Sedativa in schwersten Fällen NL oder ACh.	graduell absetzen. ACh erst 14 Tage nach den NL reduzieren
extrapyramidale Störungen					
- Parkinsonismus	wenige Tage bis 2 Wochen nach dem Absetzen	nach 2-3 Wochen, gelegentlich bis 6 Wochen langsame Abnahme	v.a. bei gleichzeitigem Absetzen von N und ACh	falls nötig: mit ACh	ACh erst 14 Tage nach den NL reduzieren
- Absetz-Dyskinesien	wenige Tage bis 4 Wochen, meist in der ersten Woche	meist nach 6-12 Wochen vollständige Remission. Bei Verläufen > 12 Wochen covert dyskinesia	evtl. bei Kindern und Frauen häufiger	meist nicht nötig	
- "covert dyskinesia"	w.o. wenige Tage bis 6 Wochen	nur langsame Remission oder irreversibel	lange Therapie mit NL; evtl. andere Anzeichen dopaminergere Supersensitivität	wie bei Spätdyskinesie keine spezifische Therapie bekannt. In schweren Fällen kurzfristig NL und/oder ACh	bei Dauertherapie möglichst niedrige neuroleptische Dosen?
psychotische Rückfälle					
- "Absetz-Psychosen"	wenige Tage nach Absetzen	evtl. spontane Remission nach mehreren Wochen	evtl. auch bei Patienten ohne psychiatrische Anamnese! Entwicklung einer dopaminergen Supersensitivität Voraussetzung?	NL wieder ansetzen	
- Exazerbation der Grunderkrankung	etwa 6-8 Wochen nach Absetzen. Bei Älteren und nach Depot-NL früher später Prodromalzeichen!	abhängig vom jeweiligen Krankheitsverlauf	v.a. bei jüngeren Patienten, nach hohen NL-Dosen, kurzer Hospitalisationsdauer. Dopaminerge Supersensitivität?	NL wieder ansetzen	evtl. graduell absetzen. Bei Prodromalzeichen NL wieder ansetzen. Psychosoziale Betreuung, Familien-therapie, Vermeidung von Stress.

Tabelle 8: Differentialdiagnose der Absetz-Symptome (modifiziert nach GARDOS et al. (244)).
NL = Neuroleptika, ACh = Anticholinergika

tome der psychiatrischen Grundkrankheit in Frage. Eine Unterscheidung scheint vor allem anhand des Verlaufes möglich zu sein: die somatischen Absetzsymptome

- treten meist früher auf als ein psychotischer Rückfall (mit Ausnahme der Absetz-Psychosen, deren florider Charakter nach den vorliegenden Berichten aber offenbar keine differentialdiagnostischen Probleme macht);

- sie zeigen meist einen milden Verlauf und remittieren spontan;

- sie sind häufig mit anderen Störungen kombiniert, die weniger als Symptome psychopathologischer Veränderungen anzusehen sind (406).

Entsprechendes gilt für die extrapyramidalen Störungen: hier kann vor allem die im Rahmen eines Parkinson-Syndromes auftretende Akinesie eine Verwechslung mit im Vorfeld eines psychotischen Rückfalles auftretenden Depressionen ermöglichen (317, 338). Akathisie wie auch Dystonien können als Zeichen von Absetz-Dyskinesien gelten wie als Symptome eines psychotischen Rückfalles. Aber auch bei den extrapyramidalen Bewegungsstörungen gestattet offenbar der Verlauf in den meisten Fällen eine differentialdiagnostische Abgrenzung: bei frühzeitig (wenige Tage bis vier Wochen) nach dem Absetzen der Neuroleptika auftretenden Bewegungsstörungen handelt es sich eher um Absetz-Dyskinesien, um die Verstärkung einer vorbestehenden Spätdyskinesie bzw. um die Verstärkung eines Parkinsonoids, als um einen psychotischen Rückfall.

2. ABSETZEN VON TRIZYKLISCHEN ANTIDEPRESSIVA

2.1 SYMPTOMATIK DER ABSETZSYMPTOME

Im Unterschied zu den Neuroleptika und zum Lithium ist bei den Antidepressiva bisher in nur einer kontrollierten Studie (62) eine systematische Untersuchung der klinischen Absetzsymptome unternommen worden. Eine weitere kontrollierte Studie (109) widmete sich vornehmlich den biochemischen Veränderungen nach dem Absetzen von Antidepressiva. Ansonsten liegen zu dieser Problematik im Wesentlichen Einzelbeobachtungen vor, die bisher keine quantitativen Aussagen über die Häufigkeit von Absetz-Symptomen überhaupt wie über die der einzelnen Symptome gestatten.

2.1.1 Depressive Rückfälle (Therapiestudien)

Auch die vorliegenden kontrollierten Studien zur therapeutischen Wirksamkeit der Antidepressiva geben (im Unterschied z.B. zu einigen Lithium-Studien) wenig Auskunft über die somatischen und psychischen Veränderungen in den ersten Tagen und Wochen nach dem Absetzen von Antidepressiva (einzige Ausnahme: BIALOS et al., 62). In diesen Studien werden meist nur die kumulativen Rückfallhäufigkeiten über einen Zeitraum von mehreren Monaten nach dem Absetzen der Antidepressiva angegeben (133, 134, 260, 372, 389, 470, 528, 560, 562, 643). So wird z.B. in den Berichten von PAYKEL et al. (528, 529) der Verlauf der depressiven Symptomatik

über die achtmonatige Studiendauer anhand von Skalenverläufen mitgeteilt; diese geben keinen Aufschluß über etwaige Veränderungen unmittelbar nach dem Absetzen der Medikamente (beim Umsetzen auf Placebo).

In den Berichten über die multizentrischen Studien des Medical Research Council in England (260) und des National Institute of Mental Health in den USA (562) werden zwar die kumulativen Rückfallraten dargestellt, aufgrund der langen Studiendauer (36 bzw. 30 Monate) und der dementsprechend geringen Trennschärfe in der Beobachtung und Mitteilung kurzfristiger Krankheitsverläufe kann aus diesen beiden Studien nur entnommen werden, daß innerhalb der ersten sechs Monate etwa 50% der Placebo-behandelten Patienten einen depressiven Rückfall erlitten.

Für eine Häufung depressiver Rückfälle in den ersten Wochen und Monaten nach dem Absetzen von Antidepressiva spricht das Ergebnis der Untersuchung von STEIN et al. (643): Im Verlauf dieser Studie erhielten 150 depressive Patienten zunächst über etwa sechs Wochen Amitriptylin (bis 150 mg/die). Nach dem Beginn der Doppelblindstudie zeigten sich bei 69% der auf Placebo umgesetzten Patienten über die gesamte Studiendauer von 6 - 8 Monaten depressive Rückfälle. Von diesen Rückfällen traten 72% im Verlauf des ersten Monates, 89% bis zum Ablauf von zwei Monaten nach dem Umsetzen auf Placebo auf.

Die vorliegenden Studien können also (bei aller Unterschiedlich-

keit der Methodik) als gemeinsames Resultat eine rezidivprophylaktische Wirksamkeit der Antidepressiva bzw. das langfristige Rückfallrisiko depressiver Patienten nach dem Absetzen der Antidepressiva belegen (vergl. die Übersichten in 102, 153, 281): innerhalb von sechs bis acht Monaten nach dem Absetzen erleiden zwischen 28% (bei vorwiegend neurotisch-depressiven Patienten: 389, 528) und 69% (617a, 643) einen depressiven Rückfall.

Dabei scheint es, daß rückfallgefährdete Patienten möglicherweise vor allem in den ersten drei bis vier Monaten nach dem Absetzen der Antidepressiva psychisch dekompensieren (s. die dargestellten Resultate der Studie von STEIN et al., 643; vergl. auch 470, 562) und daß das Rückfallrisiko in den folgenden Monaten geringer wird. Die genannten Studien gestatten jedoch keine Aussage darüber, ob das Absetzen der Antidepressiva selbst psychische und somatische Veränderungen provozieren kann. Zu dieser Frage liegt jedoch eine Reihe von Informationen vor, die zumeist in der Form von Einzelfallkasuistiken mitgeteilt wurden (Tab. 9).

n	AD	Dosis, Th-D	Absetz-Modus	Absetz-Symptome	Beginn	Dauer	Therapie
KUHN, 1957 (396)	-	75 - 250 mg	z.T. abrupt, z.T. langsam	Tachykardie, Schweißausbrüche, Schwindel, Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Druck im Kopf, Parästhesien	einige Std.	bis 24 Std.	IMI
ANDERSEN & KRISTIANSEN, 1959 (20)	15	IMI	graduell oder abrupt	Schlafstörungen, Unruhe, Schweißausbrüche, Übelkeit, Erbrechen		ca. 3 Tage	
MANN & McPHERSON, 1959 (442)	2	IMI	abrupt	Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Kältegefühl, Angst			
KRAMER et al., 1961 (392)	25 von 45	IMI	langsam, z.T. < 2 Wochen, z.T. 2-4 Wochen	Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Schwäche, Schnupfen, Muskelschmerzen	< 48 Std.		IMI 50 mg. dann langsam absetzen
SHATAN, 1966 (624)	1	IMI	abrupt	Übelkeit, Diarrhoe, Leibschmerzen, Unruhe, Gähnhaut, kalter Schweiß, Kopfschmerzen	24 Std.	8 Tage	
SATHANANTHAN & GERSHON, 1973 (597)	3	IMI	abrupt	akute Angst, motorische Unruhe, "kann nicht stillsitzen" (Akathisie-ähnlich)	24 Std.		IMI 75-100 mg: Besserung in 1-2 Std.
KRAFT, 1977 (391)	6	CLOMI		Schwindel, Übelkeit, allgemeines Krankheitsgefühl, "Elektrizitätsgefühl", Angstträume		1 bis mehrere Wochen	
BROWN et al., 1978 (81)	1	DMI	graduell mit Placebo	Schmerzen im Rücken und Nacken, Schlafstörungen, lebhaftere Träume, REM-Anstieg		3 Wochen	
GUALTIERI & STAYE, 1979 (297)	1	AMI	abrupt	Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen	2 Tage	2 1/2 Wochen	symptomatisch

Tabelle 9: Absetz-Symptome nach dem Absetzen von trizyklischen Antidepressiva
(Legende s. u.)

n	AD	Dosis, Th-D	Absetz-Modus	Absetz-Symptome	Beginn	Dauer	Therapie
SANTOS & MCCURDY, 1980 (595)	1	DOX 150 mg, 2 Wochen	abrupt	Verwirrtheit, Auffassungs-, Konzentrations- und Gedächtnis-Störungen, Orientierungsstörungen, lebhafter MER, EEG-Verlangsamung, D: Delir	2 Tage	z.T. bis 6 Wochen	Symptomatisch
STERN & MENDELIS, 1980 (646)	2	IMI 75-200 mg, 2 Wochen	abrupt	Übelkeit, Schlafstörungen, Schwindel, Schweißausbruch	< 12 Std.		IMI: sofortige Besserung
LAW et al., 1981 (412)	22	IMI x: 138 mg, 4-15 Wochen (x: 6 Wochen)	graduell über 3-10 Tage (x: 6-4 Tage)	Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Schmerzen, Müdigkeit, Appetitverlust, Weinerlichkeit, Apathie, Kopfschmerzen, Agitiertheit			
PETTI & LAW, 1981 (538)	2	IMI 150 mg, ca. 2 Wochen	abrupt	Übelkeit, Erbrechen, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Apathie, Hyperaktivität, Aggressivität.	< 24 Std.	2 Tage	
	2 von 6	IMI	abrupt	gastrointestinale Störungen, Übelkeit, Lethargie		2 Tage	
BOISVERT & CHOUINARD, 1981 (72)	1	IMI 150 mg, 15 Jahre	graduell über 2 Wochen	Übelkeit, Erbrechen, Schlafstörungen. Ab 5. Tag Herzklopfen, Tachykardie, VES mit Begemini	nach 2 Tg	16 Tage	IMI 75 mg: nach 5 Tagen Besserung
GAWIN & MARKOFF, 1981 (248)	1	AMI bis 250 mg über 4 Wochen	abrupt	Extreme Angst, Herzklopfen, Kurzatmigkeit, Schwäche, Übelkeit, Gänsehaut, BP-Anstieg (190/100 mmHg, HF 108/min. D: Panikattacke (DSM III)	2 1/2 Tg.		AMI 100 mg, schnelle Besserung
		100 mg über 2 bzw. 3 Tg.	2 x abrupt	wie oben			
MIRIN et al., 1981 (475)	7	5 AMI 1 IMI 1 PRO 3 Monate bis 4 Jahre (x = 15.7 Mo.)		Hypomanisches Syndrom mit Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angst, Paranoia	innerhalb der 1. Woche bei 5 Pat. innerhalb 4 Tage	bis 1 Mon.	NL bei 3 Patienten, Li bei 1 Patient

Tabelle 9: Absetz-Symptome nach dem Absetzen von trizyklischen Antidepressiva

n	AD	Dosis, Th-D	Absetz-Modus	Absetz-Symptome	Beginn	Dauer	Therapie
BIALOS et al., 1982 (62) (doppelblind vs. Placebo)	10PI 7 V	50-250 mg ($\bar{x}$ = 138 mg) über 0.5 - 8 Jahre ($\bar{x}$ = 3.7 Jah- re)	graduell über 1-3 Wochen	Pl.: 8 von 10 werden de- pressiv V: 8 von 10 Pl.-Patienten zeigen leichtes Absetz- Syndrom: Traum- und Schlaf- störungen, häufiges Erwachen, Reizbarkeit, Unruhe.	nach 2 Wo. innerhalb 2 Wochen		Besserung der De- pression nach AMI
CHARNEY et al. 1982 (109) (doppelblind)	7 4 AMI 1 IMI 2 DMI	150-250 mg ($\bar{x}$ = 207 mg)	abrupt. Pl. für 10-21 Tage	Deutliche Angst bei 2 Pa- tienten, bei einem der Patienten zeigten sich nach 1 Woche rasche Schwankungen zwischen ängstlich-dyspho- rischer und hypomanischer Stimmungslage	5-10 Tage	1-2 Wochen	
NELSON et al., 1983 (501)	2 DMI	200/250 mg, 1 bzw. 4 Mo.	langsam über 3 Wochen	Angst, Depersonalisation, Schlafstörungen, Hyperakti- vität, gehobene Stimmung (hypomanisches Syndrom)	24/36 Std.	bis 2 Tage	DMI 50- 100 mg, rasche Besserung
DILSAVER et al., 1983A (185)	4) AMI DMI IMI	150 mg, 8 Monate 300 mg, 4 Wochen 450 mg, 6 Wochen	graduell abrupt (Aus- lassen einer Dosis) graduell über 7 Tage	Quälende, lebhaftere Träume mit Erwachen. Extrapyramidale Bewegungs- störungen, vor allem Brady- kinese, Fahrradphänomen. Steigerung der motorischen Aktivität, enthusiastische Stimmung, gesteigertes Selbstvertrauen.	12 Std. 3 Tage	2-4 Wochen < 1 Tag 2-3 Tage	Ø DMI: rasche Besserung Ø
DILSAVER et al., 1983B (186)	2) IMI DMI	250 mg, > 2 Monate 300 mg, 4 Monate 250 mg, 6 Wochen	abrupt graduell über 5 Tage	Energie- und Libido-An- stieg, vermindertes Schlaf- bedürfnis, optimistische Stimmungslage Appetitverlust, Übelkeit, Unruhe, Reizbarkeit, Schlafstörungen, lebhaft Träume, Muskelschmerzen. Übelkeit, Erbrechen	einige Tage 2 Tage 16 Std.	2-3 Wochen bis 11 Tage	Ø Atropin: deutliche Besserung Atropin (3 x 1 mg): Besserung

Tabelle 9: Absetz-Symptome nach dem Absetzen von trizyklischen Antidepressiva
(Fortsetzung)

1) Ein weiterer Patient erhielt Amoxapin und ist in Kap. 2.7.2. dargestellt

2) Ein weiterer Patient wurde auch in DILSAVER et al., 1983A, dargestellt und wird dort wiedergegeben

	n	AD	Dosis, Th-D	Absetz-Modus	Absetz-Symptome	Beginn	Dauer	Therapie
JONES et al., 1984 (354)	1	IMI	100 mg, mehrere Jahre	abrupt	Euphorie, Hypersexualität, Ideenflucht. Nach 1 Woche Umschlag in Depression, die schwerer war als die frühere Symptomatik. 4 Zyklen!	2 Tage	1 Zyklus ca. 2-8 Wo- chen	
BURNETT & HOLLAND 1985 (90)	1	IMI	150 mg, 3 Mo.	graduell über 4 Wochen	"Influenza-ähnliches Syndrom" mit Schwäche, Müdigkeit, Übelkeit, Schnupfen.	18 Std.		IMI 50 mg: Besserung
			50 mg, 1 Woche	graduell über 1 Woche	Urticaria	48 Std.		Ø

Tabelle 9: Absetz-Symptome nach dem Absetzen von trizyklischen Antidepressiva

Legende zu Tab. 9

n: Zahl der Patienten mit Absetz-Symptomen
(bei KRAMER et al. zusätzlich Gesamtzahl der Patienten, bei BIALOS et al. Zahl der abgesetzten (Pl.) und Zahl der weiterbehandelten (V.) Patienten)

AD: Abgesetztes Antidepressivum

IMI: Imipramin

CLOMI: Clomipramin

DMI: Desimipramin

AMI: Amitriptylin

DOX: Doxepin

PRO: Protriptylin

Dosis: vor dem Absetzen verabreichte Dosis pro Tag

Th.-D.: Dauer der antidepressiven Therapie

Abs.-Modus: Absetz-Modus und ggfs. Zeitraum, in dem das Antidepressivum langsam abgesetzt wurde

Beginn: Beginn der Absetz-Symptome in Stunden (Std.), Tagen (Tg.) oder Wochen (Wo.) nach der letzten Dosis

Dauer: Dauer der Absetz-Symptome

Therapie: Therapie der Absetz-Symptome. Abkürzungen der Antidepressiva w.o.

NL: Neuroleptika

Li: Lithium

Dosis jeweils pro Tag

2.1.2 Somatische Absetz-Symptome

Bereits in dem ersten Erfahrungsbericht über die therapeutische Wirksamkeit von Imipramin von KUHN (396) wurde mitgeteilt, daß es bei einer Dosisreduktion oder beim Absetzen von Imipramin zu körperlichen Störungen kommen kann, die z.T. den unter einer Behandlung mit Imipramin auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen entsprechen können. KUHN interpretierte diese körperlichen Symptome als "Abstinenzerscheinungen", sah jedoch keinen Anhalt dafür, daß Imipramin eine suchterzeugende Substanz sein könnte.

In den folgenden Jahren wurde diese Beobachtung in einer langen Reihe von Einzelfallkasuistiken bestätigt, bis heute liegen aber außer der Studie von BIALOS et al. (62) und der neurophysiologischen Untersuchung von CHARNEY et al. (109) keine systematischen Untersuchungen vor, die eine quantitative Einschätzung des Risikos von körperlichen Absetzsymptomen nach dem Absetzen von Antidepressiva gestatten würden (vergl. Tab. 9). Qualitativ zeigen die vorliegenden Berichte eine relativ vielfältige Symptomatik, die aber einige Hauptsymptome erkennen läßt.

2.1.2.1 Gastrointestinale Störungen

Unter den Absetz-Symptomen wurden am häufigsten gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, seltener auch Diarrhoe und Leibschmerzen genannt (90, 186, 248, 391, 392, 442, 624, 646). Entsprechende Berichte liegen auch über Kinder vor, bei denen

Amitriptylin (297) bzw. Imipramin (412, 538) abgesetzt wurde.

Die gastrointestinalen Symptome machen nach den vorliegenden Berichten in den meisten Fällen keine therapeutische Intervention notwendig. GUALTIERI & STAYE (297) berichten aber von einem achtjährigen Kind, bei dem nach einer siebenmonatigen Behandlung mit Amitriptylin (50 mg/die) die Medikation abrupt abgesetzt wurde: im Rahmen der genannten gastrointestinalen Beschwerden kam es bei diesem Kind zu schweren Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, die eine stationäre Behandlung mit parenteraler Ernährung und Elektrolytsubstitution erforderlich machten.

Gastrointestinale Störungen nach dem Absetzen von Antidepressiva scheinen keineswegs selten zu sein: KRAMER (392) beobachtete 45 Patienten, bei denen während eines stationären Aufenthaltes Imipramin (mittlere Tagesdosis etwa 300 mg) abgesetzt wurde. 24 dieser Patienten zeigten nach dem Absetzen körperliche Symptome, bei 16 Patienten (35% der Gesamtgruppe) traten gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, etc. auf.

Neben den genannten Symptomen sahen andere Autoren unspezifische Beschwerden wie allgemeines Krankheitsgefühl, Appetitverlust und Gewichtsabnahme, Schwindel und Schweißausbrüche (186, 248, 391, 392, 412, 442, 597). Neben schmerzhaften Magenkrämpfen (297) wurden von KRAMER (392) Muskel- und Skelettschmerzen bei vier Patienten beobachtet, BROWN et al. (81) berichten von einem Patienten, der nach dem Absetzen über Schulter- und Rückenschmer-

zen klagte, PETTI & LAW (538) fanden bei zwei Kindern heftige Kopfschmerzen. KRAFT (391) sah bei von Clomipramin abgesetzten Patienten ein von ihm als "sehr typisch" bezeichnetes "Gefühl, unter Strom zu stehen".

2.1.2.2 Kardiale Beschwerden

GAWIN & MARKOFF (248) berichten von einem 29-jährigen Patienten, der über einige Wochen Amitriptylin (bis 250 mg/die) sowie über einige Tage Disulfiram (250 mg/die) eingenommen hatte. Nach dem abrupten Absetzen dieser Medikamente traten bei diesem Patienten neben gastrointestinalen und anderen vegetativen Symptomen auch kardiale Beschwerden auf: der Patient klagte über Herzklopfen und ein Engegefühl in der Brust, der Blutdruck stieg auf 190/100 mmHg, die Atemfrequenz auf 30/Min., die Herzfrequenz auf 108/Min. Blutdruck sowie Herz- und Atemfrequenz hatten vor dem Absetzen im Normbereich gelegen. Nach Verabreichung von 100 mg Amitriptylin besserte sich die Symptomatik innerhalb von etwa 1 1/2 Stunden, Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz fielen wieder auf normale Werte ab.

Einen weiteren Fall kardialer Beschwerden berichten BOISVERT & CHOUINARD (72): bei einer 59-jährigen Frau, die über 13 Jahre mit das Medikament (zuletzt 125 mg/die) behandelt worden war, wurde Imipramin langsam über zwei Wochen abgesetzt. Drei Tage nach der letzten Dosis traten bei dieser Patientin Übelkeit, Erbrechen und Schlafstörungen auf, am fünften Tag berichtete sie über Palpita-

tionen. 12 Tage nach dem Absetzen lag die Pulsfrequenz bei 92/Min., im EKG zeigten sich eine Sinustachykardie von 112/Min. und zahlreiche ventrikuläre Extrasystolen. Diese Veränderungen hielten über eine weitere Woche an, bis Imipramin (75 mg/die) wieder angesetzt wurde. Die Symptomatik verschwand daraufhin nach etwa fünf Tagen.

In der kontrollierten Studie von CHARNEY et al. (109) wird berichtet, daß nach dem Absetzen von trizyklischen Antidepressiva bei sieben Patienten keine statistisch signifikanten Veränderungen von Herzfrequenz und Blutdruck aufgetreten seien.

Es ist bekannt, daß die trizyklischen Antidepressiva in therapeutischen Dosen einen chinidinartigen Effekt auf das Reizleitungssystem des Herzens haben und damit vor allem bei ventrikulären Arrhythmien eine therapeutische Wirkung ausüben können (255, 256, 683). Die beiden dargestellten Fälle lassen zunächst keine gemeinsame Interpretation zu. Im ersten Fall könnten die Arrhythmien auch durch das gleichzeitige Absetzen von Disulfiram provoziert worden sein. Im zweiten Fall ist unklar, ob die Arrhythmien durch das Absetzen von Imipramin ausgelöst worden sind, oder ob eine zuvor latente, aufgrund der antiarrhythmischen Wirksamkeit von Imipramin nicht klinisch sichtbare Arrhythmie durch das Absetzen "demaskiert" worden ist.

2.1.2.3 Bewegungsstörungen

DILSAVER & GREDEN (182) widmen in ihrem Übersichtsartikel zu den Absetzphänomenen den Bewegungsstörungen einen eigenen Absatz. Sie beziehen sich auf einen von ihnen selbst beobachteten Fall (185) sowie auf drei von SATHANANTHAN & GERSHON (597) mitgeteilte Kasuistiken. Bei diesen drei Patienten trat innerhalb von 24 Stunden nach dem Absetzen von Imipramin (Tagesdosen zwischen 300 und 450 mg) eine als "akute Angst und motorische Unruhe" bezeichnete Symptomatik auf, die nach erneuter Gabe von Imipramin innerhalb weniger Stunden wieder verschwand und bei einem weiteren, über drei Tage langsam ausschleichenden Absetzen nicht wieder auftrat. SATHANANTHAN & GERSHON beschreiben die klinische Symptomatik als nicht unterscheidbar von den Symptomen einer Akathisie und postulieren, daß ihr eine nach dem abrupten Absetzen von Imipramin plötzlich einsetzende funktionelle Dopamin-Unterfunktion zugrunde liegen könnte. DILSAVER et al. (185) berichten von einer Patientin, bei der Desimipramin (Tagesdosis bis 300 mg über 23 Tage) wegen einer psychopathologischen Verschlechterung und bei einem Plasmaspiegel von 420 ng/ml für eine Nacht abrupt abgesetzt wurde. Am folgenden Morgen war die Patientin psychisch gebessert, zeigte aber Symptome eines Parkinsonoids, v.a. Bradykinese und Zahnrad-Phänomen. Die Autoren interpretieren diese motorische Funktionsstörung als Resultat einer Störung des Gleichgewichts von Dopamin und Azetylcholin. Da trizyklische Antidepressiva keinen wesentlichen Einfluß auf das dopaminerge System haben sollen, scheint es den Autoren wahrscheinlicher, daß

der Störung des Gleichgewichts eine cholinerge Überfunktion in Leitungsbahnen des Striatum und des Mittelhirns zugrunde liege. Auf diese Theorie der cholinergen Überfunktion nach dem Absetzen von Antidepressiva wird noch einzugehen sein (s.u. Kap. 2.4.1). Auffällig ist, daß sowohl bei den Patienten von SATHANANTHAN & GERSHON (597) wie bei der Patientin von DILSAVER et al. (185) relativ hohe Dosen des Antidepressivum (300-450 mg Imipramin bzw. 300 mg Desimipramin) verabreicht worden waren und bei dem Patienten von DILSAVER et al. ein deutlich über dem üblichen therapeutischen Bereich liegender Plasmaspiegel bestimmt wurde.

Zu der von SATHANANTHAN & GERSHON (597) als "heftige Angst in Verbindung mit motorischer Unruhe" beschriebenen Symptomatik muß gefragt werden, ob es sinnvoll ist, diese relativ unspezifischen Symptome als "Akathisie" zu bezeichnen und - ausgehend von dieser Diagnose - nach einer gemeinsamen pathophysiologischen Grundlage mit den während neuroleptischer Behandlungen auftretenden Bewegungsstörungen zu suchen. Zudem wurde das klinische Syndrom "Akathisie" kürzlich von BARNES & BRAUDE (44a) einer genaueren Prüfung unterzogen und erwies sich dabei als ein heterogenes, z.B. spontane und neuroleptisch induzierte Bewegungsstörungen umfassendes Konzept (44a, cf. 641). Es ist damit möglicherweise sinnvoller, die von SATHANANTHAN & GERSHON beschriebene Symptomatik zunächst zu interpretieren als Ausdruck einer "allgemeinen psychomotorischen Aktivierung", wie sie von einigen Autoren nach dem Absetzen von Antidepressiva beobachtet wurde (s. Kap. 2.1.3).

2.1.2.4 Schlafstörungen

Neben den gastrointestinalen Beschwerden stellen Schlafstörungen die am häufigsten angegebenen Absetzeffekte dar (20, 62, 72, 81, 185, 186, 391, 501, 538, 629, 646). Typischerweise handelt es sich dabei um lebhaftes, oft für die Patienten sehr beängstigende und quälende Träume, die auch zum nächtlichen Erwachen der Patienten führen können. Ähnlich wie bei den Monoaminoxidase-Hemmern (s. Kap. 2.7.1) können diese Träume unmittelbar nach dem Einschlafen, also unter Auslassen der anderen Schlafstadien auftreten (185). BROWN et al. (81) beobachteten einen Patienten über längere Zeit während und nach dem graduellen Absetzen von Desmethylimipramin (von 1000 mg/die auf 0 mg über zehn Tage). Sie fanden während der antidepressiven Behandlung eine deutliche Unterdrückung der REM-Phasen (cf. 111), der während dem Absetzen des Antidepressivum ein gradueller Anstieg des prozentualen Anteils des REM-Schlafes folgte (von 10% bis auf etwa 35%). Diese Zunahme des REM-Schlafes äußerte sich in einer verkürzten Latenz vom Beginn des Schlafes bis zum Auftreten des REM-Schlafes, einer Verkürzung der Intervalle zwischen den REM-Phasen sowie einer Zunahme der Dauer der einzelnen REM-Phasen. Die elektroenzephalographisch bestimmten Veränderungen des Schlafprofils hielten 58 Tage nach dem Absetzen des Antidepressivum an, klinisch äußerten sie sich nur während der 10-tägigen Absetzphase in einer Unruhe des Patienten während des Schlafes.

Auch in der kontrollierten Studie von BIALOS et al. (62) fand

sich ein statistisch signifikanter Anstieg der Ratings für "Schlafstörungen". In dieser Studie wurde das Absetzsyndrom charakterisiert als Verbindung von Reizbarkeit, Schlaf- und Traumstörungen und Unruhe.

Die klinisch manifesten Schlafstörungen scheinen üblicherweise nach zwei bis vier Wochen spontan zu sistieren (185).

DILSAVER & GREDEN (182, 184) wiesen auf Belege in der Literatur hin, daß die genannten Schlafveränderungen alle auch beim Absetzen von Cholinesterase-Hemmern beobachtet wurden (cf. 346, 630) und als Ausdruck einer durch das Absetzen provozierten Überfunktion des cholinergen Systems ("cholinergic overdrive") verstanden werden können (s. Kap. 2.4.1). Es sollte aber darauf hingewiesen werden, daß Schlafstörungen wie die dargestellten (oder zumindest weitgehend ähnliche) auch beim Absetzen von MAO-Hemmern (s. Kap. 2.7.1) sowie beim Absetzen von v.a. kurzwirksamen Benzodiazepinen beobachtet worden sind (cf. Übersicht in 601).

KALES et al. (359) stellten die "rebound insomnia" als neues klinisches Syndrom vor: sie hatten beobachtet, daß besonders nach dem abrupten Absetzen von nur kurze Zeit verabreichten kurz- bis mittellang wirksamen Benzodiazepinen eine deutliche Verschlechterung des Schlafes auftreten kann. Auch hier fand sich ein deutlicher Anstieg des REM-Schlafes mit häufigeren und intensiveren Traumphasen. Die Autoren postulieren, daß diesem Syndrom eine

Überkompensation des ZNS zugrunde liege: auf die Verabreichung von zentral dämpfenden Substanzen folgt nach dem Absetzen dieser Substanzen eine überschießende Reaktion, die neben Schlafstörungen auch psychopathologische Veränderungen wie Angstattacken, Unruhe etc., im Extremfall auch Delirien und Krampfanfälle provozieren kann (vergl. 225).

PETURSSON et al. (540) fanden bei sieben Patienten nach dem Absetzen von langwirksamen Benzodiazepinen einen signifikanten Anstieg der Ausscheidung von Monoaminoxidase-hemmenden Substanzen im Urin.

Es bleibt vorerst unklar, wieweit den elektroenzephalographisch oder klinisch beobachteten Schlafveränderungen und den neurochemischen Befunden spezifische, also durch die Benzodiazepine bzw. durch die Antidepressiva provozierte Vorgänge zugrunde liegen, oder ob es sich dabei um ein relativ unspezifisches "Streß-Syndrom" handelt, in das neben pharmakologischen auch psychologische Faktoren eingehen.

2.1.2.5 Allergische Störungen

Einen bisher singulären Fall berichten BURNETT & HOLLAND (90): bei einer 23-jährigen depressiven Patientin trat nach einer etwa vierwöchigen Behandlung mit Imipramin (150 mg/die) wiederholt

eine als "influenza-like" bezeichnete Symptomatik auf (Schnupfen, Übelkeit, Schwäche, Müdigkeit etc.), jeweils nachdem die Patientin am Abend zuvor ihre Tabletteneinnahme vergessen hatte. Zwei Stunden nach der Einnahme von Imipramin verschwand die Symptomatik jeweils wieder. Etwa 18 Stunden nach einem weiteren, zunächst graduellen, dann abrupten Absetzen von 50 mg Imipramin erlitt die Patientin eine ähnliche Symptomatik. Die Medikation wurde zunächst wieder angesetzt, dann erneut langsam reduziert bis auf 25 mg an jedem zweiten Tag. 48 Stunden nach der letzten Dosis traten bei der Patientin Urticaria-ähnliche Hautveränderungen auf, die nach zwei Tagen spontan wieder verschwanden. Es war keine vorausgegangene Exposition gegenüber bekannten Allergenen zu eruieren. Die Autoren diskutieren, ob diese Hautveränderungen durch das Absetzen von Imipramin provoziert worden sein könnten. Es ist bekannt, daß immunologische und nicht-immunologische Faktoren über eine Histamin-Freisetzung zu urtikariellen Hautveränderungen führen können. Unter anderem scheint auch das zyklische Adenosin-Monophosphat (cAMP) bei der nicht-immunologisch bedingten Freisetzung von Histamin eine Rolle zu spielen. Vor allem die trizyklischen Antidepressiva haben nach experimentellen Befunden (cf. 369) eine deutliche inhibitorische Potenz gegenüber der Histamin-sensiblen Adenylatcyclase und neben der Wirkung auf zentrale Rezeptoren möglicherweise auch einen hemmenden Einfluß auf periphere Histamin-Rezeptoren (cf. 518). Es ist bisher nicht geklärt, ob es aufgrund dieses H_2 -Rezeptorenantagonismus unter antidepressiver Behandlung zu einer Änderung der Reagibilität auf Allergene kommen kann (cf. 380). Es besteht aber die Möglichkeit,

daß das Absetzen von Antidepressiva (vor allem von tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, die neueren Substanzen sowie MAO-Hemmer haben keine oder eine geringere antihistaminische Wirksamkeit) über eine Aktivitätsänderung von peripheren Histamin-(H₂-)Rezeptoren oder des cAMP allergische Symptome wie die beschriebenen urtikariellen Hautveränderungen provozieren können.

2.1.3 Psychopathologische Absetzsymptome

Auf die Schwierigkeit einer differentialdiagnostischen Unterscheidung zwischen "Krankheitsrezidiv" und "Absetzsymptomatik" wird noch einzugehen sein (Kap. 2.5). Dieses Problem stellt sich besonders für das oben bereits dargestellte Syndrom (s.Kap. 2.1.2.3) "Angst/motorische Unruhe" wie für die im folgenden wiederzugebenden Beobachtungen, in denen der Schwerpunkt auf psychopathologischen Veränderungen liegt.

SATHANANTHAN & GERSHON (597) beschreiben - wie dargestellt - drei Patienten, bei denen etwa 24 Stunden nach der letzten Imipramin-Dosis akute Angst in Verbindung mit motorischer Unruhe auftrat. In der kurzen Beschreibung der Vorgeschichte der Patienten werden Angstzustände nicht erwähnt, so daß anzunehmen ist, daß es sich hierbei um ein in den Krankheitsverläufen der Patienten neues psychopathologisches Phänomen handelte.

CAWIN & MARKOFF (248) teilen den Fall eines 29-jährigen Mannes mit, der über vier Wochen mit Amitriptylin (Tagesdosis bis 250 mg) behandelt worden war. Zweieinhalb Tage nach dem Absetzen des

Antidepressivums erlitt dieser Patient erstmals eine Panikattacke mit starker Angst, Herzklopfen, Schwitzen und anderen vegetativen Veränderungen sowie Derealisationsgefühlen. Nachdem diese Symptomatik unter erneuter Amitriptylin-Gabe wieder verschwand, wurde ein zweiter Absetzversuch gemacht, der zu den gleichen Symptomen führte.

Auch in der doppelblind durchgeführten Untersuchung von CHARNEY et al. (109) zeigte sich bei zwei der sieben untersuchten Patienten eine deutliche Verstärkung der Angstsymptomatik nach dem Absetzen des Antidepressivums. Bei einem dieser beiden Patienten wurden in der ersten Woche nach dem Umsetzen auf Plazebo schnelle Wechsel zwischen ängstlich-dysphorischer und hypomanischer Stimmungslage beobachtet, in der zweiten Woche standen die Angst und die immer wieder auftretenden Panikattacken im Vordergrund.

Einige Autoren sahen nach dem Absetzen von Antidepressiva auch hypomanische oder manische Zustandsbilder. MIRIN et al. (473) berichten von sieben Patienten, bei denen innerhalb der ersten Woche (in fünf der sieben Fälle nach vier Tagen) nach dem Absetzen der Antidepressiva (fünf Patienten mit Amitriptylin, je einer mit Imipramin bzw. Protriptylin) eine hypomane bzw. manische Symptomatik auftrat.

Es ist öfter beobachtet worden, daß es bei Patienten mit bipolaren wie auch mit unipolaren affektiven Psychosen vor allem beim Beginn einer Behandlung mit Antidepressiva zu einem manifformen Zustandsbild kommen kann (cf. 13, 86, 679, 691; dies gilt offenbar auch bei Kindern: 371). Unter den Patienten in der Studie von

MIRIN et al. (473) hatte jedoch keiner zuvor jemals eine manische oder hypomanische Phase erfahren, so daß die Autoren davon ausgehen, daß in der beobachteten Symptomatik ein spezifischer Effekt des Absetzens der Antidepressiva zu sehen ist.

Auch bei einem der Patienten von CHARNEY et al. (109) trat in der ersten Woche nach dem Absetzen neben der Angstsymptomatik eine deutlich hypomanische Stimmungslage auf.

NELSON et al. (501) beschrieben zwei Patienten, bei denen innerhalb von 36 Stunden nach dem Absetzen von Desimipramin (200 bzw. 250 mg/die) eine hypomanische Symptomatik auftrat. Einer dieser Patienten berichtete auch von Angst und Depersonalisations-Erscheinungen. Bei einem der Patienten lag der Desimipramin-Plasmaspiegel vor dem Absetzen bei etwa 700 ng/ml. DILSAVER et al. (185) berichten von einer Patientin, bei der nach dem Absetzen von Imipramin (bis 450 mg/die; Plasmaspiegel unter dieser Dosis 590 ng/ml) eine Symptomatik mit gesteigertem Selbstvertrauen, erhöhter motorischer Aktivität und gehobener Stimmung auftrat. Diese Symptomatik hielt zwei bis drei Tage an, danach war die Patientin wieder niedergeschlagen, depressiv und weinerlich.

In diesem Zusammenhang ist auch auf die Kasuistik von JONES et al. (354) hinzuweisen. Bei einer unipolar depressiven Patientin entwickelte sich innerhalb von zwei Tagen nach dem Absetzen von Imipramin (150 mg/die) eine hypomanische Symptomatik, die nach etwa zwei Wochen in eine depressive Phase überging. Nach Ansetzen von Imipramin und nach einem erneuten Absetzversuch wiederholte sich diese Symptomatik. Die Autoren sahen hierin die Symptome eines "rapid cycling", provoziert durch das Absetzen von Imipra-

min. Dieser Fall unterscheidet sich von den übrigen berichteten Fällen dadurch, daß hier kein spontanes Sistieren der hypomani- schen Symptome beobachtet wurde, sondern mehrere, jeweils zwei bis acht Wochen dauernde Zyklen aufeinander folgten.

Zu dem Symptomkomplex der "psychomotorischen Aktivierung" kann eventuell auch der von SANTOS & McCURDY (595) beschriebene Fall gezählt werden: sie sahen bei einem 49-jährigen Patienten, bei dem Doxepin (150 mg/die) abrupt abgesetzt worden war, eine als "Delir" bezeichnete Symptomatik. Dieser Patient erhielt gleichzeitig wegen eines zehnjährigen Alkoholabusus Disulfiram (250 mg/die). Zwei Tage nach dem Absetzen von Doxepin wurde der Patient unruhig und verwirrt, zeigte Störungen von zeitlicher Orientierung, Aufmerksamkeit, Konzentration und Kurzzeitgedächtnis, Halluzinationen waren nicht nachweisbar. Diese Symptomatik besserte sich spontan innerhalb von sieben Tagen. Das EEG zeigte in der akuten Phase eine mäßige Verlangsamung der Hintergrundaktivität mit einzelnen paroxysmalen Einstreuungen, zwei Wochen später normalisierte sich das EEG bis auf eine gewisse Verlangsamung der Hintergrundaktivität wieder.

In Kapitel 2.4 wird auf die postulierten pathophysiologischen Grundlagen der "psychomotorischen Aktivierung" nach dem Absetzen von Antidepressiva eingegangen.

2.1.4 "Absetzsymptome" bei Neugeborenen

Ein besonderes Problem stellen die "Absetzeffekte" bei Neugeborenen dar, deren Mütter während der Schwangerschaft mit einem Antidepressivum behandelt worden waren (Tab. 10).

Autoren	n	AD	Dosis	APGAR	Symptomatik und Therapie	Beginn post partum	Dauer
SHEARER et al., 1972 (626)	1	NOR	100mg	8 ¹⁾	Lethargie, Urin-Retention	10 Std	40 St
WEBSTER 1973 (690)	1	DMI		8-9	Atemstörungen, Cyanose, Tachypnoe, Tachykardie, Unruhe, Schwitzen	24 Std	10 Tg
EGGERMONT et al. 1977 (199)	3	IMI		0	Hyperaktivität, Hypotonie, Tremor der Extremitäten, klonische und tonische Bewegungen Laryngospasmus		1 Wo
BEN MUSA & SMITH 1979 (57)	1	CLOMI	75mg (18Mo)	0	Temperaturabfall auf 35.4° C, Eßstörungen, Cyanose Th: Phenobarbital	12 Std	4 Tg
OSTERGAARD & PEDERSEN 1982 (509)	2	CLOMI	100/200mg	9-10	Lethargie, Cyanose, Tachypnoe. Nach 1. Tag: Unruhe, Zittern, abnormes motorisches Verhalten. Folgende Tage: Blutdruck-Schwankungen, Tremor, Tachypnoe, Eßschwierigkeiten. Th: Phenobarbital	wenige Std	1 Wo
		CLOMI	200mg	10	Hypotonie, Cyanose, Hypothermie, Atemstörungen. Abnorme Bewegungen. Tachypnoe und Eßschwierigkeiten Th: Phenobarbital		
SHRAND 1982 (629)	1	IMI	400mg	8-9	Tachypnoe (100/min), Unruhe, Schreien	5 Std	3 Tg

Tabelle 10: "Absetz-Symptome" bei Neugeborenen
(Legende s. Tab. 9)

APGAR: APGAR- oder Asphyxie-Index, in dem Hautfarbe, Erregbarkeit, Muskeltonus, Atemtätigkeit und Herzfrequenz eines Neugeborenen jeweils von 0-2 bewertet werden (Maximalwert: 10)
0 = keine Angabe. 1) = APGAR-Index unter O₂-Beatmung

Die Symptomatik stimmt in den mitgeteilten Fällen weitgehend überein: die Neugeborenen werden (bei meist normalem Geburtsgewicht, normalem APGAR-Index) innerhalb von wenigen Stunden nach der Geburt lethargisch, entwickeln eine Zyanose und Atemstörungen, Hypothermie, Blutdruckschwankungen (meist Hypotonie), Harnretention, EBSchwierigkeiten und allgemeine Unruhe. Bei einigen Kindern wurden auch neurologische Symptome wie Tremor, klonische und tonische Bewegungen sowie spastische Kontrakturen der Larynxmuskulatur beobachtet.

Exemplarisch sei zunächst einer der beiden von OESTERGAARD & PEDERSEN (509) mitgeteilten Fälle wiedergegeben:

Die körperliche Untersuchung des Neugeborenen ergab ein Geburtsgewicht von 3550g, Länge 52 cm, Kopfumfang 34.6 cm. Der APGAR-Index war eine Minute nach der Geburt 9, fünf Minuten nach der Geburt 10. Mißbildungen waren nicht feststellbar. Wenige Stunden nach der Geburt wurde das Kind lethargisch, zyanotisch und tachypnoisch, es entwickelte sich eine leichte respiratorische Azidose. Zyanose und Azidose nahmen ab, nachdem das Kind einige Stunden im Inkubator mit Sauerstoff behandelt worden war. Am Ende des ersten Tages zeigten sich Zuckungen, Tremor und ein abnormes motorisches Verhalten. In den folgenden Tagen traten im Wechsel Hyper- und Hypotonie auf, es wurden Tremor, Tachypnoe und EBSchwierigkeiten beobachtet. Nach Behandlung mit Phenobarbital verschwanden die Symptome langsam (über ca. eine Woche) wieder. Die Mutter des Kindes war während der Schwan-

gerschaft mit Clomipramin 200 mg/die behandelt worden.

Eine bisher singuläre Symptomatik berichten SHEARER et al. (626):

Bei einem Neugeborenen, dessen Mutter während der Schwangerschaft mit Nortriptylin 100 mg/die behandelt worden war, wurde zwölf Stunden nach der Geburt eine Resistenz im Unterbauch festgestellt. 18 Stunden nach der Geburt wurde die Blase katheterisiert und 130 ml Urin abgelassen. Alle körperlichen Untersuchungsbefunde sowie Serum- und Urinparameter waren normal. Das zunächst lethargische Kind zeigte etwa 40 Stunden nach der Geburt eine Zunahme an Aktivität und konnte erstmals spontan urinieren.

Die Symptomatik kann - wie im ersten der dargestellten Fälle - über mehrere Tage anhalten und zeigte in etwa der Hälfte der Fälle eine spontane Remission innerhalb von einer Woche. Neben der symptomatischen Behandlung mit Sauerstoff-Zufuhr, intravenöser Ernährung und Korrektur des Säure-Basen-Haushaltes wurde in einigen Fällen eine Behandlung mit Phenobarbital versucht: SHRAND (629) berichtet von einer "dramatischen Besserung" nach oraler Gabe von Phenobarbital.

Es ist bekannt, daß trizyklische Antidepressiva die Placenta passieren können (cf. 665). In Anbetracht der geringeren Stoffwechselleistung der Leber eines Foeten ist sogar damit zu rechnen, daß die Plasma-Konzentration des Antidepressivums bei einem

Neugeborenen relativ hoch sein kann. BEN MUSA & SMITH (57) bestimmten bei einem Neugeborenen die Plasmakonzentration von Clomipramin: während der ersten drei Tage nach der Entbindung lag der Plasmaspiegel von Clomipramin in einem Bereich (20 ug/l, der des aktiven Metaboliten Chlordesimipramin jedoch bei 116 und 96 ug/l." SJÖQVIST et al. (634) berichten, daß bei einem Neugeborenen, dessen Mutter vor der Geburt eine Überdosis Nortriptylin eingenommen hatte, die Plasmaspiegel-Halbwertszeit für dieses Antidepressivum 56 Stunden betrug gegenüber 17 Stunden bei der Mutter.

Das von einigen Autoren therapeutisch eingesetzte Phenobarbital könnte seine therapeutische Wirkung nicht nur über die Sedierung ausgeübt haben, sondern daneben über eine Enzyminduktion die Verstoffwechslung des Antidepressivums beschleunigt haben.

Es soll in diesem Zusammenhang noch auf tierexperimentelle Befunde von COYLE & SINGER (141) hingewiesen werden. Die Autoren gaben schwangeren Rattenweibchen zwei bis drei Wochen vor der Geburt Imipramin (5 mg/kg) bzw. Plazebo. Vier und 12 Wochen nach der Geburt wurde das motorische und explorative Verhalten der neugeborenen Ratten untersucht. Dabei zeigten die Imipramin-behandelten Ratten signifikant weniger interaktive und explorative Verhaltensweisen als die Plazebo-behandelten, sie lagen länger inaktiv auf dem Käfigboden, zeigten jedoch keinen Unterschied zur Kontrollgruppe bezüglich ihrer lokomotorischen Aktivität. Die Autoren interpretieren diese Beobachtungen als Ausdruck einer verminderten Reagibilität der Imipramin-behandelten neugeborenen

Tiere; dabei besteht die Möglichkeit, daß dieser Entwicklungsverzögerung histologische Veränderungen zugrunde liegen, was die Autoren als Hinweis auf einen möglichen teratogenen Effekt intrauterin verabreichter Antidepressiva interpretieren.

Zusammenfassend plädieren einige Autoren dafür, trizyklische Antidepressiva während der Schwangerschaft nur mit äußerster Vorsicht zu geben oder zumindest möglichst niedrige Dosen zu verabreichen (57, 509, 626).

In der Mehrzahl der berichteten Fälle traten die körperlichen Absetz-Symptome innerhalb von 12 bis 48 Stunden nach dem Absetzen der Antidepressiva auf (s. Tab. 9). Vor allem bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft antidepressiv behandelt worden waren, kann es bereits in den ersten Stunden nach der Geburt zu körperlichen Symptomen kommen (s. Kap. 2.1.4), aber auch bei Erwachsenen kann schon das Auslassen einer einzelnen Dosis zu Absetz-Symptomen führen (90, 185, 396, 646). Dabei scheint es, daß der Zeitpunkt des Auftretens von Absetz-Symptomen abhängig von dem zuvor verabreichten Präparat ist. Legt man von den in Tabelle xx wiedergegebenen Studien diejenigen zugrunde, bei denen ein genauer Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von Absetzsymptomen angegeben ist, so ergeben sich folgende Mittelwerte (in Klammern die Zahlen der Patienten):

Desimipramin	22	Stunden	(n = 8)
Imipramin	29,5	Stunden	(n = 12)
Amitriptylin	51	Stunden	(n = 7)

Tabelle 11: Mittleres zeitliches Intervall bis zum Auftreten von Absetz-Symptomen in Abhängigkeit vom zuvor verabreichten Präparat

Berichte von Absetzsymptomen bei Neugeborenen sind in dieser Tabelle nicht berücksichtigt.

Die deutlich längere Latenzzeit bei Amitriptylin entspricht der längeren Halbwertszeit dieser Substanz (20 - 30 Stunden) und seines psychoaktiven Metaboliten Nortriptylin (35 - 45 Stunden) gegenüber der Halbwertszeit von Imipramin (9 - 15 Stunden) bzw. Desimipramin (20 - 25 Stunden) (530). Diese Daten sind nur Richtwerte; u. a. kann es bei einer Beeinträchtigung der Leberfunktion oder bei Neugeborenen zu einer deutlich längeren Halbwertszeit kommen (397). Auch gleichzeitige Verabreichung von Neuroleptika kann den Metabolismus der Antidepressiva verzögern und sogar zu einem Anstieg der Plasmaspiegel führen (cf. 518, 530).

In den entsprechenden Kapiteln wird darauf hingewiesen, daß auch die längere Latenzzeit bis zum Auftreten von Absetzsymptomen bei MAO-Hemmern (s. Kap. 2.7.1) und bei Amoxapin (s. Kap. 2.7.2) der relativ langen Halbwertszeit dieser Substanzen entspricht.

Große Schwankungen bestehen unter den Angaben zur Dauer der Absetzsymptome, zumal vielen Patienten beim Auftreten dieser Symptome die abgesetzte Substanz wieder verabreicht wurde, so daß in diesen Fällen keine Aussage über den Spontanverlauf der Absetz-Symptome möglich ist.

DILSAVER et al. (185) berichten von zwei Patienten, bei denen Imipramin (450 bzw. 250 mg) abrupt abgesetzt worden war: der Patient mit der höheren Dosis litt zwei bis drei Tage unter

somatischen Beschwerden, derjenige mit der niedrigeren Dosis dagegen über zwei bis drei Wochen. Auch aus den weiteren Berichten kann kein Zusammenhang zwischen der vor dem Absetzen verabreichten Dosis bzw. dem verabreichten Substanztyp und der Dauer der Absetz-Symptome entnommen werden. Es läßt sich aber eine Tendenz feststellen, daß die Patienten mit längerer Dauer der antidepressiven Behandlung auch längere Zeit unter Absetz-Symptomen leiden (cf. Tab. 9).

Insgesamt verschwand die Absetz-Symptomatik in den meisten Fällen nach etwa zwei bis drei Wochen wieder, bei manchen Patienten (v.a. auch bei Neugeborenen) kann sie nach zwei bis drei Tagen spontan sistieren, in anderen Fällen aber auch länger als einen Monat anhalten (s. Tab. 9).

Bei den psychopathologischen Veränderungen nach dem Absetzen von Antidepressiva sind die Verhältnisse noch etwas problematischer, da hier zwischen Absetzeffekten und Krankheitsrezidiv unterschieden werden muß. Die dargestellten Symptome der psychomotorischen Aktivierung treten offenbar in vielen Fällen gemeinsam mit somatischen Störungen auf und zeigen einen entsprechenden Verlauf. Eine Sonderstellung nimmt hier nur der Bericht von JONES et al. (354) ein, nach dem bei einer langjährig mit einem Neuroleptikum und Amitriptylin bzw. zuletzt mit Imipramin behandelten unipolar depressiven Patientin zwei Tage nach dem abrupten Absetzen von Imipramin eine hypomane Symptomatik auftrat, der ein über längere Zeit gehender schneller Wechsel von hypomanen bzw. manischen und

depressiven Phasen folgte, wobei jeder Zyklus zwei bis acht Wochen dauerte. Es ist fraglich, ob dieser Verlauf als Spontanverlauf der psychischen Erkrankung der Patientin gedeutet werden kann, oder ob hier davon ausgegangen werden muß - wie die Autoren es tun -, daß durch das Absetzen des Antidepressivums eine neue, schwere und andauernde psychiatrische Erkrankung provoziert worden ist.

In allen anderen Berichten von psychopathologischen Veränderungen nach dem Absetzen der Antidepressiva zeigte die Symptomatik eine spontane Remission innerhalb von wenigen Tagen bis zu maximal zwei bis drei Wochen nach dem Absetzen, oder sie sprach auf eine erneute Behandlung mit Antidepressiva bzw. (bei hypomanischer Symptomatik) mit Neuroleptika oder Lithium (cf. 473) gut an.

In einigen der längerdauernden Therapiestudien (s. Kap. 2.1.1) war eine höhere Rückfallfrequenz in den ersten zwei Monaten nach dem Absetzen der Antidepressiva (Umsetzen auf Placebo) beobachtet worden, d.h.: ein Großteil (nach STEIN et al. (643) etwa 90%!) der rückfallgefährdeten Patienten erleidet bis zum Ablauf von zwei Monaten nach dem Absetzen einen depressiven Rückfall. Dabei kann in den vorliegenden Studien nicht unterschieden werden, wann es sich hierbei um einen Rückfall (Ausbruch einer zuvor medikamentös supprimierten Krankheitsphase) oder um ein Krankheitsrezidiv (neue Krankheitsphase nach symptomfreiem Intervall) handelt.

2.3 FAKTOREN, DIE DAS RISIKO VON ABSETZSYMPTOMEN BEEINFLUSSEN

Um für einen Patienten das Risiko somatischer und/oder psychopathologischer Veränderungen nach dem Absetzen von Antidepressiva abschätzen zu können, müssen Faktoren identifiziert werden, die dieses Risiko beeinflussen und damit u.U. als Prädiktoren dienen können.

Da bisher im Wesentlichen Einzelfallkasuistiken oder offene und retrospektive Studien vorliegen, können zu dieser Fragestellung bisher nur Tendenzen, d.h., möglicherweise als Prädiktoren brauchbare Risikofaktoren aufgezeigt werden.

2.3.1' Alter der Patienten

Nach den vorliegenden Untersuchungen hat das Alter der Patienten keinen Einfluß auf die Häufigkeit somatischer und psychopathologischer Absetz-Symptome. Die berichteten Fälle beziehen neben Säuglingen (s. Kap. 2.1.4) und Kindern Erwachsene aller Altersstufen ein. So waren z.B. die beiden Patienten in der Studie von CHARNEY et al. (109), bei denen es nach dem Absetzen von Antidepressiva zu Angstattacken kam, 19 bzw. 56 Jahre alt, das Alter der von DILSAVER et al. (185) beschriebenen Patienten lag zwischen 25 und 52 Jahren. Die Durchsicht der mitgeteilten Einzelfallkasuistiken läßt keine Altersabhängigkeit der Absetz-Symptome erkennen. Allerdings wird von JONES et al. (354) auf die Möglich-

keit hingewiesen, daß bei Frauen mittleren Alters ein höheres Risiko bestehe, daß sich nach dem Absetzen von Antidepressiva ein rapid-cycling-Verlauf entwickelt.

2.3.2 Geschlecht der Patienten

Nach der klinischen Beobachtung einiger Autoren besteht kein Unterschied in der Häufigkeit von Absetz-Symptomen bei männlichen und weiblichen Patienten (cf. 597).

Eine Addition der mit Geschlechtsangabe mitgeteilten Fälle ergibt, daß Absetz-Symptome elfmal bei männlichen und fünfzehnmal bei weiblichen Patienten beobachtet wurden. KRAFT (391) berichtet von sechs Patienten in Holland, bei denen nach dem Absetzen von Clomipramin Absetz-Symptome auftraten und fügt hinzu: "Zufällig (?) waren alle diese Patienten Frauen". Interessant sind in diesem Zusammenhang die Kasuistiken von MIRIN et al. (473) sowie nach JONES et al. (354): die hier beschriebenen hypomanischen und manischen Syndrome sowie das Auftreten eines "rapid-cycling" nach dem Absetzen von Antidepressiva betrafen ausschließlich weibliche Patienten. JONES et al. (354) weisen hierzu auf die Untersuchung von TONDO et al. (668) hin, in welcher der Krankheitsverlauf von 434 bipolar manisch-depressiven Patienten (178 männlich, 256 weiblich) langfristig beobachtet wurde: bei 40 dieser Patienten trat im Verlauf der Beobachtungsperiode ein "rapid-cycling" (zwei Zyklen im Jahr) auf, 12 dieser Patienten waren männlich, 28 weiblich. Auch die Untersuchungen von WEHR & GOODWIN (691) sowie

von SIRIS et al. (632) fanden einen solchen Krankheitsverlauf häufiger bei Frauen.

Insgesamt gestatten die vorliegenden Studien allenfalls einen Hinweis auf die Möglichkeit, daß Frauen nach dem Absetzen von Antidepressiva einem höheren Risiko ausgesetzt sind, somatische und/oder psychopathologische Absetz-Symptome zu entwickeln.

2.3.3 Diagnose und Krankheitsverlauf

In einer Reihe von Studien sind neurotisch-depressive sowie Patienten mit endogenen, monopolar oder bipolar verlaufenden Depressionen gemeinsam in die Studienpopulation aufgenommen worden (cf. 389). In dieser wie in anderen Untersuchungen sind zudem Patienten mit mehreren Krankheitsphasen und solche mit der ersten Krankheitsphase vermischt, so daß die Unterschiedlichkeit der hier in Betracht zu ziehenden Spontanverläufe keine gemeinsame Interpretation zuläßt. Man kann nach den Studien zum Langzeitverlauf affektiver Psychosen (23) davon ausgehen, daß die unipolaren Depressionen eine insgesamt geringere Phasenzahl haben als die bipolar manisch-depressiven Psychosen. Bei beiden Krankheitsverläufen nehmen die Abstände zwischen den Phasen mit zunehmender Krankheitsdauer ab, so daß bei Patienten mit längerer Krankheitsdauer ein höheres Rezidivrisiko besteht als bei Patienten mit kurzer Krankheitsdauer. Der Mangel an exakten Informationen läßt es nicht zu, aufgrund der bisher vorliegenden Studien Aussagen über die Abhängigkeit des Risikos psychopathologischer Verände-

rungen nach dem Absetzen von Antidepressiva von der Diagnose oder dem bisherigen Krankheitsverlauf des Patienten zu machen.

Zu den somatischen Absetz-Symptomen gibt es nur einen expliziten Hinweis von SATHANANTHAN & GERSHON (597), daß diese Symptome mit gleicher Häufigkeit bei Patienten mit unipolaren und bipolaren Erkrankungen auftreten. Nach diesen Autoren ist darin zugleich ein Beleg zu sehen dafür, daß Absetz-Symptome keine psychischen, durch die Grunderkrankung bedingten Symptome sind, sondern Resultat von Veränderungen, die durch die Antidepressiva selbst induziert werden.

2.3.4 Dosis/Plasmaspiegel

In seiner kurzen Literaturübersicht stellte AYD (37) fest, daß das Risiko von Absetz-Symptomen von der Höhe der zuvor verabreichten Dosis abhängig sei (ähnlich 380). Aus den vorliegenden Studien läßt sich für diese Feststellung jedoch kein eindeutiger Beleg finden. KRAMER et al. (392) sowie MIRIN et al. (473) fanden (möglicherweise allerdings auch aufgrund der kleinen Patientenzahlen) keine Beziehung zwischen der abgesetzten Dosis und dem Risiko von Absetz-Symptomen. Eine Durchsicht der Einzelfallkasuistiken zeigt, daß in den meisten dieser Fälle die üblichen therapeutischen Dosen verabreicht worden waren. Eine Ausnahme stellt die Kasuistik von BROWN et al. (81) dar. Die Möglichkeit, Plasmaspiegel der Antidepressiva zu bestimmen, hat allerdings ergeben, daß bei gleicher Dosis eine weite interindividuelle

Streuung der Plasmaspiegel möglich ist, daß also in Resorption und Metabolismus mit deutlichen interindividuellen, eventuell genetisch determinierten Unterschieden zu rechnen ist (cf. 31, 397). Es ist bisher nicht geklärt, wie eng die Korrelation von Plasmaspiegel und klinisch-therapeutischer Wirkung eines Antidepressivum ist (cf. 18, 518). Es scheint aber, daß eine solche Korrelation zwischen dem Plasmaspiegel und den unerwünschten Nebenwirkungen besteht (31, 256, 332). So leiteten z.B. PRESKORN et al. (551) unter doppelblinden Bedingungen bei 34 Patienten vor und unter antidepressiver Behandlung wiederholt ein EEG ab und fanden bei der Mehrzahl der Patienten mit abnormen EEG-Veränderungen Antidepressiva-Plasmaspiegel oberhalb des therapeutischen Bereiches.

DILSAVER et al. (185) teilten bei zwei von fünf Patienten die Plasmaspiegel von Desimipramin (tägl. Dosis 300 mg, Plasmaspiegel 420 ng/ml) bzw. Imipramin und Desimipramin (tägl. Dosis 450 mg, Plasmaspiegel 590 ng/ml) mit: beide Spiegel liegen über dem üblichen therapeutischen Bereich (cf. 332). Bei einer dieser Patientinnen trat nach dem Absetzen neben einer Stimmungsaufhellung ein Parkinsonoid, bei der anderen Patientin zunächst eine hypomane, drei Tage später einer erneute depressive Stimmungslage auf.

Es besteht damit die Möglichkeit, daß über dem üblichen therapeutischen Bereich liegende Antidepressiva-Plasmaspiegel einen fördernden Einfluß auf das Auftreten von Absetz-Symptomen haben.

2.3.5 Art des abgesetzten Antidepressivum

Wie die Tabellen 9 und 10 zeigen, wurden Absetz-Symptome bisher im wesentlichen nach dem Absetzen von Imipramin, Desimipramin, Clomipramin und Amitriptylin beobachtet, in Einzelberichten werden solche Symptome auch nach Doxepin (595) und Protriptylin (473) mitgeteilt. Da bisher keine kontrollierten Studien mit einem Vergleich der Absetz-Symptome nach verschiedenen Antidepressiva vorliegen, kann keine quantitative Aussage zur Häufigkeitsverteilung gemacht werden.

JONES (353) berichtet auf dem Annual Meeting der American Psychiatric Association in Toronto (1983) von einer Untersuchung, in der psychopathologische Veränderungen nach dem Absetzen verschiedener Antidepressiva beobachtet werden sollten. Die Ausgangshypothese in dieser Studie war, daß eine Verbesserung der Stimmung vor allem bei den Patienten zu erwarten sei, bei denen nach dem Absetzen der Antidepressiva die unerwünschten Nebenwirkungen verschwinden bzw. geringer werden. Demnach müßte eine Verbesserung der Stimmungslage häufiger nach dem Absetzen von Amitriptylin als nach Imipramin auftreten, da Amitriptylin häufiger und stärkere Nebenwirkungen hat als z.B. Imipramin. Diese Hypothese konnte im Verlauf der Studie nicht bestätigt werden.

Größere Evidenz hat die Hypothese, die in den letzten Jahren vor allem von DILSAVER vertreten wurde (181, 182, 183, 185, 186). Von der Vorstellung ausgehend, daß die somatischen und die psychopathologischen Veränderungen nach dem Absetzen von Antidepressiva

auf einem cholinergen Rebound-Mechanismus beruhen (dazu s. Kap. 2.4.1), ist zu erwarten, daß vor allem Substanzen mit deutlich anticholinergem Komponente Absetz-Symptome provozieren können. Demnach wäre zu erwarten, daß es besonders nach dem Absetzen von Amitriptylin zu körperlichen und psychopathologischen Veränderungen kommt, da unter den gebräuchlichen Antidepressiva Amitriptylin die stärkste anticholinerge Wirksamkeit hat (69, 185, 635, 657, 674). Die vorliegenden Untersuchungen können diese hypothetische Vorstellung aus den genannten Gründen noch nicht belegen.

Weiterhin kann aufgrund der vorliegenden Untersuchungen noch keine Angabe gemacht werden, ob es nach dem Absetzen unterschiedlicher Antidepressiva Unterschiede in der Symptomatik gibt. Es besteht aber die Möglichkeit, daß besonders nach dem Absetzen von Amitriptylin Aktivitätssteigerungen bis zu hypomanischen und manischen Syndromen auftreten können: so hatten fünf der sieben von MIRIN et al. (473) beobachteten Fälle mit hypomanischen und manischen Syndromen nach dem Absetzen von Antidepressiva zuvor Amitriptylin erhalten. GAWIN & MARKOFF (248) berichteten von einem zweimaligen Absetzen von Amitriptylin bei einem 29-jährigen Mann, bei dem es jeweils zu einem Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck sowie zu Tachypnoe und Angst kam, Symptome, die die DSM-III-Kriterien einer "Panikattacke" erfüllten. Auch bei einem der Patienten in der Studie von CHARNEY et al. (109) kam es nach dem Absetzen von Amitriptylin zu einem deutlichen Anstieg der Angst-Scores. Entsprechende Symptome einer Aktivitätssteigerung wurden aber auch nach dem Absetzen von Desimipramin (501) und

Imipramin (185, 354) gesehen, so daß - zusammenfassend - bisher weder qualitativ noch quantitativ eine eindeutige Beziehung zwischen dem Typ des abgesetzten Präparates und der Absetzsymptomatik hergestellt werden kann.

2.3.6 Therapie-Dauer

Bereits KRAMER et al. (392) beobachteten einen Zusammenhang zwischen der Therapie-Dauer mit Antidepressiva und der Häufigkeit der Absetz-Symptome: 22 von 26 länger als zwei Monate mit Antidepressiva behandelten Patienten zeigten nach dem Absetzen körperliche Symptome, dagegen nur drei von 19 Patienten, die kürzer als zwei Monate Antidepressiva eingenommen hatten. MIRIN et al. (473) wiesen darauf hin, daß alle sieben Patienten, bei denen sie nach dem Absetzen der Antidepressiva hypomane bzw. manische Reaktionen beobachtet hatten, zuvor mindestens 12 Wochen behandelt worden waren. Die Autoren folgerten, daß die Absetz-Symptome nicht allein im Zusammenhang stehen mit dem Absetzen der Antidepressiva, sondern vor allem auch mit deren chronischer Verabreichung. Auf diese Frage wird im Zusammenhang mit den pathophysiologischen Grundlagen der Absetz-Symptome noch einzugehen sein (s. Kap. 2.4).

KRAFT (391) beobachtete zusätzlich, daß die Absetz-Symptome nach längerer Behandlungszeit stärker ausgeprägt sein können als nach kurzfristiger Behandlung. AYD (37) stellt zusammenfassend fest:

"Je länger das Antidepressivum genommen wurde..., desto größer ist das Risiko von Absetzphänomenen nach abruptem wie nach graduellen Absetzen". Es ist aber andererseits auch darauf hinzuweisen, daß z.B. STERN & MENDELS (646) Absetz-Symptome bei zwei Patienten beobachteten, die nur 14 Tage mit Imipramin behandelt worden waren und nur eine einzige Dosis ausgelassen hatten.

2.3.7 Symptomatik vor dem Absetzen

Nur aus der Studie von BIALOS et al. (62) konnte ein Hinweis auf den möglichen Zusammenhang zwischen der körperlichen und psychopathologischen Symptomatik vor dem Absetzen der Antidepressiva und der Häufigkeit von Absetz-Symptomen entnommen werden. In dieser Untersuchung zeigten die zehn von Amitriptylin auf Plazebo umgesetzten Patienten vor dem Absetzen eine deutliche depressive Symptomatik. Gleichzeitig litten diese Patienten unter erheblichen, vor allem anticholinergen Nebenwirkungen. Bei acht Patienten traten nach dem Absetzen leichte somatische Absetz-Symptome auf, sechs dieser acht Patienten erlitten im Verlauf der Studie einen depressiven Rückfall. Diese Beobachtung wird von den Autoren als Hinweis gewertet, daß bei Patienten mit unvollständiger Remission der psychopathologischen Symptomatik und mit deutlichen Nebenwirkungen während der Behandlung mit Antidepressiva nach deren Absetzen ein höheres Risiko von Absetz-Symptomen bestehe. In der Untersuchung von SATHANANTHAN & GERSHON (597) wurde dagegen kein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Absetzsymptomen

und dem Schweregrad der psychopathologischen bzw. somatischen Beeinträchtigung der Patienten vor dem Absetzen festgestellt.

2.3.8 Absetz-Modus

KRAMER et al. (392) setzten bei insgesamt 45 Patienten Imipramin (Tagesdosis bis ca. 300 mg) ab. 25 Patienten, die zuvor länger als zwei Monate behandelt worden waren, wurden in zwei Gruppen unterteilt: bei einem Teil der Patienten (n = 13) wurde das Antidepressivum innerhalb von zwei Wochen langsam reduziert, bei dem anderen Teil der Patienten (n = 12) über einen noch längeren Zeitraum. Die Autoren sahen bei acht Patienten der ersten Gruppe deutliche (definiert als: mehr als zwei verschiedene) Absetz-Symptome, dagegen nur bei zwei Patienten der zweiten Gruppe. Die Autoren verweisen auf die "allgemeine Erfahrung, daß die Intensität somatischer Absetz-Symptome der ... Geschwindigkeit des Absetzens proportional ist" und empfahlen, Antidepressiva über einen Zeitraum von zwei bis vier Wochen langsam zu reduzieren. Allgemein wiesen GUALTIERI & STAYE (297) darauf hin, daß jedes stark anticholinerg wirksame Medikament bei abruptem Absetzen zu Absetz-Symptomen führen kann, eine Vorstellung, die eher auf klinischer Erfahrung beruht und bisher noch nicht eindeutig belegt ist (cf. 185, 186, 403, 412, 501, 504, 538).

Eine Reihe von Autoren fand keinen wesentlichen Unterschied zwischen abruptem und graduellen Absetzen, auch bei langsamem Redu-

zieren der Dosis muß also mit dem Auftreten von somatischen oder psychopathologischen Absetz-Symptomen gerechnet werden (62, 473), wobei diese Symptomatik aber offenbar bei abruptem Absetzen intensiver sein kann als bei langsamem Reduzieren (186, 520, 538). Bis zum Vorliegen statistisch aussagekräftiger Untersuchungen wird im Allgemeinen davon ausgegangen, daß eine langsame Reduktion der Antidepressiva eine protektive Wirkung gegenüber somatischen und psychopathologischen Absetz-Symptomen hat bzw. deren Schweregrad in einigen Fällen reduzieren kann (cf. 41, 518).

2.4 ZUR PATHOPHYSIOLOGIE DER ABSETZSYMPTOME

Antidepressiva üben ihre therapeutische, stimmungsaufhellende und/oder antriebssteigernde Wirksamkeit über eine - bisher nur in Ansätzen bekannte - Vielzahl von Einflüssen auf Neurotransmitter und/oder zentrale und periphere Rezeptoren aus.

Trotz der inzwischen nicht mehr ganz geringen Zahl von Patienten, bei denen nach dem Absetzen von Antidepressiva Absetz-Symptome beobachtet wurden, ist der diesen Symptomen zugrunde liegende Mechanismus bisher weitgehend unbekannt. Es wurde postuliert, daß ihnen Veränderungen von cholinergen, noradrenergen, dopaminergen oder serotonergen Rezeptorsystemen zugrunde liegen könnten.

Im folgenden soll versucht werden, anhand einiger tierexperimenteller und klinischer Studien eine mögliche Beziehung zwischen klinischen Absetz-Symptomen und potentiell zugrundeliegenden pathophysiologischen und biochemischen Veränderungen festzustellen.

2.4.1 Cholinerge Mechanismen

Eine Reihe von Autoren postulieren aufgrund klinischer Beobachtungen, daß die pathophysiologischen Grundlagen der körperlichen und psychopathologischen Veränderungen nach dem Absetzen von Antidepressiva in einer cholinergen Überfunktion liegen könnte (199, 412, 473, 509, 538, 595).

MIRIN et al. (473) sahen einen Beleg für diese Vorstellung u.a. darin, daß fünf von sieben Patienten mit (hier i.W. psychopathologischen) Absetz-Symptomen zuvor Amitriptylin erhalten hatten, also unter den üblichen Antidepressiva dasjenige mit den stärksten anticholinergen Eigenschaften.

Vor allem die Arbeitsgruppe um DILSAVER (181, 182, 183, 185, 186) hat der Klärung dieser Frage mehrere Untersuchungen gewidmet, deren Inhalt kurz referiert werden soll.

Es ist bekannt, daß trizyklische Antidepressiva zentral und peripher antagonisierend auf muskarinische Azetylcholin-Rezeptoren wirken. Diese anticholinerge Potenz der unterschiedlichen Antidepressiva wurde in einer Reihe von tierexperimentellen Studien (537, 577, 578, 635) in in-vitro-Untersuchungen z.B. an isolierten Erythrozyten-Membranen bzw. an menschlichem Hirngewebe (667) wie auch an Versuchspersonen geprüft (41, 69, 657). Sie führt beim Menschen zu den bekannten Wirkungen wie Sedierung, Mundtrockenheit, Obstipation, Akkomodationsstörungen, Harnretention, etc.. Im Unterschied zur stimmungsaufhellenden Wirkung der Antidepressiva treten diese - bis auf die Sedierung meist unerwünschten - Wirkungen bereits in den ersten Tagen der Therapie auf und zeigen meist eine langsame Abnahme. Es wird postuliert, daß dieser langsamen Abnahme der anticholinergen Nebenwirkungen eine Toleranzentwicklung zentraler und/oder peripherer Azetylcholin-Rezeptoren zugrunde liege (126). Im Rahmen dieser Toleranzentwicklung kann es zu einer Sensitivitätsänderung cholinerg Rezeptoren kommen, der beim Absetzen des anticholinerg wirksamen

Antidepressivums eine überschießende Reaktion ("Rebound") der zuvor blockierten cholinergen Rezeptoren folgt. Dieser Mechanismus der Toleranzentwicklung sowie der überschießenden (Rebound-) Reaktionen nach dem Absetzen der entsprechenden Substanz ist von einer Vielzahl von Medikamenten bekannt (u.a. Barbiturate, Benzodiazepine, (178, 225, 360, 540, 585, 601), eventuell auch Neuroleptika, s. Kap. 1.3.1.4).

DILSAVER et al. (185) führen zunächst eine Reihe von Argumenten an, die für einen cholinergen Rebound-Mechanismus nach dem Absetzen von Antidepressiva sprechen und die die Herleitung der Absetz-Symptome aus diesem Rebound-Mechanismus belegen sollen.

1. Die Symptomatik beim Absetzen von Antidepressiva und Anticholinergika ist oft identisch.

Die Patienten, bei denen Anticholinergika (Benztropin, Trihexyphenidyl, Biperiden etc.) abgesetzt wurden, wurden Absetz-Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen (cf. 362) sowie Angst, Unruhe und Müdigkeit beobachtet. DILSAVER et al. betonen, daß die Ähnlichkeit der (im Übrigen ja auch relativ unspezifischen) Symptomatik nicht notwendigerweise bedeutet, daß die pathophysiologischen Grundlagen identisch sind; da aber die Antidepressiva neben ihrer anticholinergen Wirksamkeit auf eine Vielzahl von Neurotransmittern wirken, sei es wichtig, feststellen zu können, daß "reine" Anticholinergika beim Absetzen ähnliche Symptome provozieren können wie Antidepressiva.

2. Die Symptome, die nach dem Absetzen der Antidepressiva auftreten, können auch durch cholinerge Substanzen provoziert werden.

Bei Gabe von Cholinagonisten (z.B. Carbachol) führt zu einem erhöhten Tonus und zu einer gesteigerten Motilität der Muskulatur des Magen-Darm-Traktes. Diese erhöhte Mobilität kann Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Schmerzen produzieren, also einen Symptomenkomplex, der häufig auch nach dem Absetzen von Antidepressiva beobachtet wurde. Weiterhin wurde im Tierversuch gezeigt, daß die Gabe cholinergischer Substanzen REM-Schlafphasen provozieren kann (cf. 453). Ein Anstieg des REM-Schlafes wurde auch nach dem Absetzen von Antidepressiva beobachtet.

BROWN et al. (81) konnte das elektrophysiologische Korrelat zu den häufig nach dem Absetzen von Antidepressiva geäußerten Schlafstörungen darstellen.

3. Die Symptome, die nach dem Absetzen von Antidepressiva entstehen, können durch Cholinesterase-Hemmer provoziert werden.

ROWNTREE et al. (591) gaben einer Gruppe von psychiatrischen Patienten und gesunden Kontrollen Diisofluorophosphonat, ein potentes Organophosphat. Bei einem großen Teil der psychiatrischen Patienten traten daraufhin Anorexie, Erbrechen.

Diarrhoe u.a. auf, bei den gesunden Versuchspersonen wurden depressive Verstimmungen, Reizbarkeit, Apathie, motorische Verlangsamung, Gespanntheit, Unruhe, Schlafstörungen und emotionale Labilität beobachtet. DILSAVER et al. (185) berichten von einem weiteren Versuch, in dem mit einem Cholinesterase-Hemmer Schlafstörungen mit lebhaften Angstträumen provoziert wurden und wiesen auf die Ähnlichkeit der in den beiden genannten Untersuchungen beobachteten Symptome mit den Symptomen nach dem Absetzen von

Antidepressiva hin.

4. Psychomotorische Störungen und Bewegungsstörungen können durch Veränderungen des Dopamin-Cholin-Gleichgewichtes provoziert werden.

Die gelegentlich nach dem Absetzen von trizyklischen Antidepressiva beobachteten extrapyramidalmotorischen Bewegungsstörungen können nach DILSAVER et al. (185) ebenfalls als Ausdruck einer cholinergen Überfunktion verstanden werden: aufgrund des cholinergen Rebound kommt es zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen dopaminergen und cholinergen Rezeptorsystemen im Mittelhirn (cf. 262). Es ist nicht wahrscheinlich, daß diese Störungen des Gleichgewichtes durch Veränderungen der dopaminergen Funktionen bedingt sind, da trizyklische Antidepressiva üblicherweise keine bzw. eine nur geringe antidopaminerge Wirksamkeit aufweisen (cf. 127, 518; zum Problem der "antidopaminergen Nebenwirkungen" der Antidepressiva wie Galactorrhoe, extrapyramidal-motorische Störungen etc. cf. 19, 71, 384, 597). Ein weiterer Beleg für diese Hypothese ist darin zu sehen, daß es nach dem abrupten Absetzen von Anticholinergika bei Patienten mit Morbus Parkinson - ebenfalls aufgrund eines cholinergen Rebound-Mechanismus - zu einer Verstärkung der Bewegungsstörungen kommen kann (262).

5. EEG- und Verhaltensänderungen können durch cholinerge Substanzen provoziert werden.

Eine pathophysiologische Theorie der Absetz-Symptome muß auch ein Erklärungsmodell liefern für die psychopathologischen Veränderungen wie Reizbarkeit, hypomane und manische Stimmungslage, etc.. DILSAVER et al. (183, 185) formulierten ein Modell, nach dem die

cholinerge Überfunktion nach dem Absetzen der Antidepressiva auch für die genannten Verhaltensänderungen verantwortlich sein soll. Sie beziehen sich hierbei auf eine Reihe von klinischen und tierexperimentellen Daten, von denen hier nur die Studie von SHOPSIN et al. (630) dargestellt werden soll. SHOPSIN et al. verabreichten drei manischen Patienten Physostigmin (ein Cholinesterase-Hemmer) intravenös und sahen bei diesen Patienten eine in drei Phasen verlaufende Reaktion:

- zunächst wurden die Patienten ruhiger, müde, apathisch, äußerten das Bedürfnis zu schlafen und zeigten eine Verminderung der psychomotorischen Aktivität;
- die zweite Phase war charakterisiert durch Reizbarkeit, Agitiertheit, Unruhe und Schweißausbrüche;
- in der dritten Phase (etwa zwei Stunden nach der Injektion) zeigten zwei der drei Patienten eine Verstärkung der manischen Symptome, die die ursprüngliche Symptomatik deutlich übertraf.

Aufgrund ihrer anticholinergen Eigenschaften produzieren trizyklische Antidepressiva eine Sensitivitätsänderung (Supersensitivität) sowohl (inhibitorisch wirkender) cholinерger wie auch (aktivierender) dopaminерger Rezeptoren (183). So fanden z.B. REHAVI et al. (574) im Tierversuch nach langfristiger Gabe (21 Tage) von Amitriptylin eine Zunahme der spezifischen Bindungskapazität alpha-adrenerger (cf. 30) und cholinерger Rezeptoren.

Diese langsam einsetzende Sensitivitätsänderung könnte u.a. auch eine Erklärung für die klinische Erfahrung darstellen, daß der therapeutische Effekt der Antidepressiva nicht bereits in den ersten Tagen, sondern meist erst nach Ablauf einiger Wochen einsetzt.

Nach dieser Hypothese provoziert ein Absetzen der Antidepressiva durch das plötzliche Wegfallen der anticholinergen Wirkung eine cholinerge Überfunktion der auf vorhandenes Azetylcholin hypersensitiv reagierenden cholinergen Rezeptoren. Unter der theoretischen Vorstellung, daß mit dem Ziel der Herstellung eines Gleichgewichtszustandes die Überfunktion einer Substanz durch Mobilisierung des komplementären Systems kompensiert wird, soll die cholinerge Überfunktion nach dem Absetzen der Antidepressiva ihrerseits zu einem Anstieg der Monoaminsynthese führen. Durch eine negative Rückkopplung kommt es zur Abnahme der cholinergen Aktivität über eine down-Regulation postsynaptischer bzw. eine up-Regulation präsynaptischer Azetylcholin-Rezeptoren und/oder durch den graduellen Anstieg der monoaminergen Funktionen. Dabei kann es bei einigen Patienten zu einer zeitlichen Verschiebung kommen, so daß die cholinergen Funktionen bereits wieder auf ein normales Niveau reduziert sind, die kompensatorisch überaktiven monoaminergen Systeme jedoch noch länger auf einem erhöhten Funktionsniveau arbeiten und damit eine monoaminerge Überfunktion mit dem klinischen Korrelat hypomanischer oder manischer Symptome bewirken.

Für dieses Modell spricht nach DILSAVER & GREDEN (183) vor allem

der zeitliche Ablauf der Absetz-Symptomatik: gastrointestinale Störungen, Schlaf- und Bewegungsstörungen beginnen üblicherweise 24 - 48 Stunden nach der letzten Antidepressiva-Dosis, wogegen die "psychomotorische Aktivierung" (mit Ausnahme der von NELSON et al. (501) berichteten Fälle) erst nach einigen Tagen auftritt (185, 186, 473).

6. In der Regulation von Schlafstadien spielen cholinerge Substanzen eine Rolle.

Die nach dem Absetzen von Antidepressiva beobachteten Schlafstörungen (heftige Träume, erhöhte Frequenz von REM-Schlafphasen, s. Kap. 2.1.2.4) können nach DILSAVER et al. (185) ebenfalls als Ausdruck einer cholinergen Überfunktion verstanden werden. Nach klinischen und tierexperimentellen Befunden spielen cholinerge Mechanismen eine Rolle beim Wechsel von relativer Inaktivität (Non-REM-Schlaf) zu relativer Aktivität (REM-Schlaf). So konnte z.B. festgestellt werden, daß nach Physostigmin-Injektion während einer REM-Schlafphase Erwachen, bei Injektion während Non-REM-Schlafes eine REM-Phase provoziert werden kann (633). Umgekehrt ist bekannt, daß anticholinerg wirksame Substanzen (wie Antidepressiva) zu einer REM-Suppression führen können.

Insgesamt verstehen DILSAVER et al. (185) ihr Modell als Beleg der zunächst von SCHILDKRAUT (cf. 600) sowie JANOWSKY et al. (346) formulierten Hypothese einer monoaminergen Ätiologie der Depression.

Angesichts der Schwierigkeit, klinische und neurophysiologische/-biochemische Daten zu korrelieren, haben Modelle wie das Darge-

stellte zunächst vor allem einen heuristischen Wert. Die Hypothese eines cholinergen Rebound als Erklärung für die somatischen und psychopathologischen Veränderungen nach dem Absetzen von Antidepressiva ist kein monistisches Erklärungsmodell, sondern formuliert einen Bereich im Rahmen einer multifaktoriellen Ätiologie von Absetz-Symptomen.

2.4.2 Noradrenerge Mechanismen

In einer Reihe von Studien wurde gezeigt, daß eine längerdauernde Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva den Umsatz von Noradrenalin (bestimmt anhand der MHPG-Ausscheidung im Urin) senken kann (53, 105, 108, 109). In Tierexperimenten fand sich nach dem Absetzen zuvor chronisch verabreichten Antidepressiva ein Rebound-Anstieg des Noradrenalin-Umsatzes (654) sowie der Aktivität adrenerger Neuronen (655).

BROWN et al. (81) setzten bei einem Patienten 1000 mg/die Desimipramin langsam über zehn Tage ab. Zehn Tage nach der letzten Dosis begann bei diesem Patienten die MHPG-Ausscheidung im Urin anzusteigen, dieser Anstieg hielt bis zum 17. Tag nach der letzten Dosis an.

CHARNEY et al. (109) führten eine doppelblinde Untersuchung an sieben Patienten durch, in deren Verlauf sie die Antidepressiva (viermal Amitriptylin, einmal Imipramin, zweimal Desimipramin, mindestens vier Wochen, Dosis 150 - 250 mg/die) abrupt absetzten. Die klinischen Veränderungen wurden bereits dargestellt. Bei allen Patienten kam es zu einem deutlichen Anstieg der MHPG-Konzentration in Plasma und Urin, dabei traten die höchsten Werte bei sechs und sieben Patienten erst nach Ablauf einer Woche auf (zwischen 4. und 17. Tag). Bei einem Patienten stieg die MHPG-Konzentration im Plasma bis zum 14. Tag kontinuierlich an. Die Autoren wiesen in diesem Zusammenhang auf Beobachtungen hin, nach denen ein Zusammenhang zwischen erhöhter noradrenerger Aktivität

und klinischen Symptomen wie Angst, manischen Symptomen etc. bestehe (cf. 185, 348). Die auch von anderen Autoren beobachteten Ähnlichkeiten der Symptomatik nach dem Absetzen von Antidepressiva und von Opiaten ("cold turkey") könnte ebenfalls in einer beiden Syndromen gemeinsamen noradrenergen Überfunktion bestehen (109, 145, 497).

Das Modell des zugrundeliegenden Mechanismus kann folgendermaßen zusammengefaßt werden: Die Neurotransmitterfreisetzung aus dem präsynaptischen Neuron wird offenbar über präsynaptische Rezeptoren reguliert. Diese präsynaptischen Rezeptoren reagieren auf den Anstieg des im synaptischen Spalt vorhandenen Neurotransmitters mit einer verminderten Freisetzung dieses Transmitters ("negatives feed back"). Es scheint, daß im Falle des Noradrenalin die Regulation über präsynaptische α_2 -Rezeptoren stattfindet. Werden diese Rezeptoren stimuliert, dann nimmt die Freisetzung von Noradrenalin in den synaptischen Spalt ab.

Eine Reihe von Untersuchungen fand, daß die langfristige Gabe von trizyklischen Antidepressiva zu einer Subsensitivität der präsynaptischen α_2 -Rezeptoren führt (53, 54, 105, 106, 107, 108, 110, 239, 450, 654, 655; anders: 600). GARCIA-SEVILLA et al. (239) fanden bei depressiv Erkrankten eine signifikant größere Zahl von α_2 -Rezeptoren auf Thrombozyten als bei gesunden Kontrollen und postulierten, daß die Supersensitivität bzw. die größere Anzahl von α_2 -Rezeptoren mit dem klinischen Syndrom "Depression" korreliert sein könnte und umgekehrt trizyklischen Antidepressiva über die Sensitivitätsabnahme dieser Rezeptoren ihre therapeutische Wirkung ausüben. Das impliziert, daß die re-

uptake-Hemmung möglicherweise nicht die entscheidende Wirkung der Antidepressiva darstellt. Ein Beleg für diese Hypothese könnte darin gesehen werden, daß unter den Neuroleptika das Thioridazin die stärkste alpha-Rezeptoren blockierende Wirkung hat und daß dieses Neuroleptikum eine deutliche antidepressive Wirkung hat, cf. (673).

Das Absetzen von trizyklischen Antidepressiva kann - nach diesem Modell - dazu führen, daß bei rasch fallenden Antidepressiva-Plasmaspiegeln die Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung wegfällt, bevor die präsynaptischen α_2 -Rezeptoren wieder eine normale Sensitivität entwickelt haben, d.h., die neuronale Freisetzung von Noradrenalin wird nicht inhibiert, es kommt zu einem erhöhten Noradrenalin-Umsatz (meßbar anhand des MHPG im Plasma und im Urin). Das damit erhöht verfügbare Noradrenalin könnte mit der klinischen Symptomatik der Angstattacken und der psychomotorischen Aktivierung korreliert sein (109).

Gegenüber der Theorie der cholinergen Überfunktion nach dem Absetzen von Antidepressiva hat dieses Modell zunächst den Nachteil, auf der Ebene der klinischen Korrelation von psychischer Symptomatik mit neurophysiologischen Parametern weniger gut belegt zu sein. Zudem bleibt offen, ob mit diesem Modell die meist im Vordergrund stehende vegetative Absetz-Symptomatik (gastrointestinale Beschwerden, Schlafstörungen, etc.) ebenso gut erklärt werden kann wie die von CHARNEY et al. (109) genannten Symptome der psychomotorischen Aktivitätssteigerung (Angst, hypomanisches-

/manisches Verhalten). Weiterhin hat der vorgestellte Wirkmechanismus der Antidepressiva auf die Sensitivität präsynaptischer alpha-Rezeptoren bisher eher hypothetischen Charakter und ist keineswegs unbestritten geblieben (44, 701, 703, 704).

2.4.3 Serotonerge Mechanismen

Neben den adrenergen Mechanismen beeinflussen die meisten Antidepressiva auch serotonerge Rezeptoren. Die grundsätzlichen Funktionsmechanismen serotonerger Rezeptoren scheinen denen noradrenerger Synapsen zu entsprechen. Entsprechend gibt es auch mehr oder weniger selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (unter den trizyklischen Antidepressiva vor allem Clomipramin, unter den nicht-trizyklischen Antidepressiva Zimelidin, Fluoxetin, Fluvoxamin, u.a., cf. 518).

GAWIN & MARKOFF (248) berichteten von einem Patienten, bei dem 2 1/2 Tage nach dem Absetzen von Amitriptylin und Disulfiram ein Syndrom mit einer Vielzahl vegetativer Beschwerden und heftigen Angstzuständen aufgetreten war. Diese Angstzustände reagierten nicht auf Oxazepam, verschwanden aber nach Verabreichung von 100 mg Amitriptylin. Bei zwei weiteren Absetzversuchen traten ähnliche Panikattacken auf, die jeweils auf Amitriptylin prompt reagierten. Die Autoren postulieren, daß diesen Angstattacken ein Serotoninmangel zugrunde liegen könnte, da bekannt ist, daß Amitriptylin (neben seiner Noradrenalin-aufnahmehemmenden Wirkung) auch die Wiederaufnahme von Serotonin hemmt.

Eine Reihe von Untersuchungen unterstützt die Hypothese, daß bei depressiven Patienten eine Serotonin-Unterfunktion bestehe: so konnte die antidepressive Wirkung von MAO-Inhibitoren oder Clomipramin durch zusätzliche Gabe des Serotonin-Vorläufers Tryptophan verstärkt werden. Möglicherweise ist auch Tryptophan allein anti-

depressiv wirksam (312).

Bisher liegen keine Studien vor, die eine mögliche Korrelation zwischen neurophysiologischen Veränderungen des serotonergen Systems nach dem Absetzen von Antidepressiva und klinischen Absetzsymptomen belegen. Im folgenden soll nur kurz ein Teil der Resultate aus der Studie von ROSS & ABERG-WISTEDT (588) dargestellt werden, da die Ergebnisse dieser Untersuchung den zeitlichen Ablauf einiger Parameter nach dem Absetzen von Antidepressiva wiedergeben.

ROSS & ABERG-WISTEDT (588) verabreichten zehn Patienten mit endogenen Depressionen Zimelidin bzw. Clomipramin über fünf bis zehn Wochen. Während und nach Abbruch dieser Behandlung wurde die Abnahme der Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmung anhand verschiedener Parameter bestimmt (Aufnahme von markiertem Serotonin in Erythrozyten, Serotonin-Spiegel im Blut, inhibitorischer Effekt des Plasmas der Patienten auf die Akkumulation von markiertem Serotonin und Noradrenalin in Ratten-Synaptosomen). Die Ergebnisse zeigen, daß nach dem Absetzen von Zimelidin innerhalb von etwa zwei Wochen, nach dem Absetzen von Clomipramin innerhalb von drei bis vier Wochen die Serotonin-Aufnahmehemmung die Kontrollwerte (vor der Behandlung) erreichte; die Bestimmung der Plasmaspiegel der Antidepressiva und ihrer Metaboliten ergab dabei eine längere Halbwertszeit von Clomipramin und seines Metaboliten Desmethyl-clomipramin. Die Serotoninspiegel im Plasma erreichten etwa zwei Wochen nach dem Absetzen von Zimelidin und etwa fünf Wochen nach

Absetzen von Clomipramin wieder die Ausgangswerte.

Es bedarf weiterer systematischer Untersuchungen der klinischen, pharmakologischen und biochemischen Veränderungen nach dem Absetzen serotonerg wirksamer Antidepressiva, um eine mögliche Korrelation zwischen diesen Veränderungen und klinischen Absetz-Symptomen feststellen zu können. Bis dahin hat der postulierte Zusammenhang zwischen dem Funktionsniveau serotonerger Mechanismen und klinischen Symptomen wie Angstattacken etc. eher hypothetischen Charakter.

2.4.4 Histaminische Mechanismen

BURNETT & HOLLAND (90) beschrieben einen - bisher singulären - Fall mit urtikariellen Hautveränderungen nach dem Absetzen von Imipramin. Dieser Fall und die von den Autoren diskutierten histaminischen Mechanismen sind bereits ausführlicher dargestellt worden (s. Kap. 2.1.2.5).

2.4.5 Multifaktorielle Ätiologie

MIRIN et al. (473) schlugen angesichts der weitgehend unklaren bzw. widersprüchlichen Befunde vor, als grundlegenden Mechanismus für nach dem Absetzen von trizyklischen Antidepressiva auftreten- de somatische und psychopathologische Symptome eine Störung im Gleichgewicht der unterschiedlichen Neurotransmitter anzunehmen: "Es ist denkbar, daß die Entwicklung von Subsensitivität oder Supersensitivität postsynaptischer Rezeptoren nach dem Absetzen trizyklischer Antidepressiva zu relativ plötzlichen Veränderungen der Wirksamkeit verschiedener, möglicherweise antagonistischer Transmittersysteme führt" (MIRIN et al., 473; Übers. v.m.). Auch DILSAVER & GREDEN (183, 184) erweiterten die Theorie des "cholinergen Rebound", indem sie hypothetisch versuchten, die Wechselbeziehungen zwischen cholinерger Überfunktion und dem Funktionsniveau monoaminerger Rezeptoren zu formulieren. Angesichts der vielfältigen Einflüsse der trizyklischen Antidepressiva auf zentrale und periphere Rezeptoren und der bisher weitgehend ungeklärten Wechselbeziehungen dieser Rezeptorsysteme untereinander hat die Vorstellung einer multifaktoriellen Ätiologie der Absetz-Symptome wohl die höchste Evidenz.

Bereits KRAMER et al. (392) weisen darauf hin, daß die Unterscheidung der somatischen Absetz-Symptome von somatischen Störungen im Rahmen einer depressiven Symptomatik unter Umständen sehr schwierig sein kann. So betonen z.B. ABOU-SALEH & COPPEN (3) daß Symptome wie Appetitverlust, Mundtrockenheit, Gedächtnisstörungen, Durst, Tremor etc. häufig auch bei mit Plazebo behandelten Patienten beobachtet werden können.

LAW et al. (412) berichten, daß sie bei der retrospektiven Untersuchung der Krankenakten von 22 Kindern, bei denen die Antidepressiva abgesetzt worden waren, eine Vielzahl von psychodynamischen oder somatischen Hypothesen fanden, welche die nach dem Absetzen der Medikamente auftretenden körperlichen Symptome erklären sollten (Veränderungen im familiären oder Klinikmilieu, depressive Rückfälle, virale oder allergische Erkrankungen, etc.).

Am ehesten scheint eine Differenzierung anhand des zeitlichen Verlaufes möglich zu sein (vergl. Kap. 2.2): die eigentlichen "Absetz-Symptome" treten in den meisten Fällen innerhalb von 12 bis 48 Stunden nach dem Absetzen auf und sistieren meist innerhalb von wenigen Tagen bis zu zwei bis drei Wochen. Depressive Rückfälle treten nach einigen der vorliegenden Studien gehäuft in den ersten ein bis zwei Monaten nach dem Absetzen auf, zeigen aber offenbar keine Häufung in den ersten Tagen nach dem Absetzen der Antidepressiva.

In den vorliegenden Untersuchungen besteht eine weitgehende Übereinstimmung über das Vorgehen in der Therapie von Absetz-Symptomen: Falls ein spontanes Sistieren der Symptomatik nicht abgewartet wird (was in leichteren Fällen möglich ist (81, 595), dann führt die Gabe des zuvor abgesetzten Antidepressivums meist zu einer schnellen Besserung der Symptomatik. Dabei sind auch relativ kleine Dosen (z.B. 50 - 100 mg Imipramin) wirksam (62, 72, 392, 597, 646). Dies gilt nach der Untersuchung von NELSON et al. (501) auch bei den Patienten, bei denen nach dem Absetzen des Antidepressivums eine hypomane oder manische Symptomatik aufgetreten war! In der Untersuchung von MIRIN et al. (473) wurden Patienten mit manischen Symptomen dagegen Neuroleptika bzw. in einem Fall Lithium gegeben. GAWIN & MARKOFF (248) sahen bei einem Patienten, der nach zweimaligem Absetzen von Amitriptylin jeweils eine Panikattacke erlitten hatte, nach erneuter Verabreichung von Amitriptylin eine rasche Besserung der Symptomatik.

HARKNESS et al. (306) widmeten der Frage, in welchem Ausmaß Amitriptylin bei Patienten wirksam bleibt, bei denen es zuvor abgesetzt worden war und bei denen es darauf zu einem erneuten Auftreten depressiver Symptome kam, eine eigene Untersuchung (im Anschluß an die Studie von BIALOS et al. (62)). Sie stellten bei diesen Patienten z.T. bereits bei niedrigeren Dosen Amitriptylin eine gute Response fest. Zugleich zeigte sich in dieser Studie, daß sich offenbar keine Toleranz gegenüber den anticholinergen

Nebenwirkungen einstellt.

DILSAVER et al. (186) behandelten drei Patienten, bei denen nach dem Absetzen von Amoxapin, Imipramin bzw. Desimipramin körperliche Beschwerden und Schlafstörungen aufgetreten waren, mit Atropin (bis zu 24 mg/die), einem auch zentral wirksamen Anticholinergikum. Sie sahen dabei eine akute, nach 1/2 bis 1 Stunde einsetzende Besserung der Symptome, die allerdings nicht in allen Fällen anhaltend war. Bei einem Patienten mit Schlafstörungen wurde ein Therapieversuch unternommen mit Propanthelin, einem Anticholinergikum, das die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann: unter dieser Medikation änderte sich die Symptomatik nicht, die Schlafstörungen besserten sich erst nach abendlicher Gabe von Benzotropin. Die Autoren weisen darauf hin, daß diese Alternative in der Behandlung von Absetz-Symptomen vor allem in den Fällen von Bedeutung ist, in denen das Antidepressivum abrupt abgesetzt werden muß, z.B. wegen einer allergischen Reaktion oder einer medikamentös induzierten manischen Phase.

Nur in Einzelfällen ist offenbar eine intensivere internistische Behandlung der Absetz-Symptome notwendig: GUALTIERI & STAYE (297) sahen bei einem achtjährigen Kind zwei Tage nach dem Absetzen von Amitriptylin (30 - 50 mg/die über sieben Monate) heftige und anhaltende Beschwerden mit Übelkeit und Erbrechen. Bei diesem Kind mußte eine parenterale Ernährung mit Elektrolytsubstitution durchgeführt werden.

2.7 ANHANG:

Absetzen von nicht-trizyklischen Antidepressiva

2.7.1 Absetzen von Monoaminoxidase-Inhibitoren

Die vorliegenden Studien zur Wirksamkeit von Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Hemmern) konzentrieren sich nahezu ausschließlich auf zwei Problemkreise:

1. Vergleich der Wirksamkeit der MAO-Hemmer mit derjenigen der trizyklischen Antidepressiva, v.a. auch unter dem Aspekt bestimmter diagnostischer Zielsymptome. So scheint es, daß die MAO-Hemmer besonders bei ängstlich-depressiven, auch phobischen Syndromen, bei Depressionen mit starken somatischen Symptomen sowie bei "atypischen" Depressionen therapeutisch wirksam sein können (425, 491, 503, 518, 539, 688).

2. Den zweiten Themenbereich stellt die praktische Therapiedurchführung mit MAO-Hemmern dar, v.a. die Frage nach Möglichkeiten und Gefahren einer Kombination von MAO-Hemmern mit trizyklischen Antidepressiva (151, 210, 491, 697).

Keine systematischen Untersuchungen liegen dagegen zu der Frage vor, ob das Absetzen von MAO-Hemmern mit besonderen Risiken verbunden ist. In den "klassischen" Lehrbüchern der psychiatrischen Pharmakotherapie finden sich keine Hinweise zu diesem Problem (cf. 41, 56, 518).

In einer Reihe von Einzelfallberichten wurden Absetzphänomene nach der Unterbrechung einer Therapie mit MAO-Hemmern mitgeteilt (Tab. 12).

Zahl und Beschreibung der Patienten	Präparat, Dosis/Tag, Therapie-Dauer	Absetz-Modus	Somatische Symptome	Psychische Symptome	Absetz-Symptome
					Beginn Dauer
LeGASSICKE et al., 1965 (420)	1, 24-jähriger Mann Tranlylcypromin bis 700 mg, über 2 Jahre	1 x abrupt 1 x langsam (mit Placebo)	Müdigkeit, Schwäche, HF 80/Min., BP 150/70, Schlafstörungen	Angst, Depression, Tagträume, Alpträume	
AKINDELE et al., 1970 (12)	2 gesunde Probanden Nialamid 75 mg für 18 Tage 4 Probanden, 1 Patient Phenelzin 45-60 mg, für 12 Tage		Schlaf: keine Veränderungen Schlafstörungen mit Anstieg des REM-Anteiles		
WYATT et al., 1971 (722)	6 Phenelzin für 14-40 Tage		Schlafstörungen mit signifikantem Anstieg des REM-Schlafes	2 ängstlich, 1 depressiv, 1 hypomanisch	1-3 Tage
PITT, 1974 (542)	2 neurotisch-depressive Patienten Phenelzin		Frontale Kopfschmerzen über mehrere Tage, Zittern, Kältegefühl		1 Woche
JOYCE & WALSHE, 1983 (356)	2 Phenelzin 45 bzw. 90 mg für 7 Jahre bzw. 5 Mon.	1 x abrupt 1 x langsam		Lebhafte Angstträume, Panikattacken	nach 2-3 Tagen
PALLADINO, 1983 (520)	1, 23-jährige Frau Phenelzin 60 mg für 6 Monate	abrupt	Muskelschwäche, Zittern, Gefühl von "heiß und kalt", Parästhesien in Kopf und Nacken, starke frontale Kopfschmerzen, Erbrechen	Angstträume	nach 24 Std. 3 Tage

Tabelle 12: Absetz-Symptome nach dem Absetzen von Monoaminoxidase-Inhibitoren (Erläuterungen s. Text)

2.7.1.1 Symptomatik der Absetz-Symptome

LE GASSICKE et al. (420) beschreiben den Fall eines 24-jährigen Mannes, der über zwei Jahre Abusus von Tranlylcypromin (bis zu 700 mg/d) betrieben hatte und während zweimaliger stationärer Absetzversuche (einmal abrupt mit Plazebo, einmal mit einem langsamen, über neun Tage gehenden Ersatz durch Plazebo) deutliche Absetz-Symptome mit Müdigkeit, Schwäche, lebhaften Träumen beim Schlafen am Tage, Albträumen in der Nacht, Schlafstörungen und depressive Verstimmungen gezeigt hatte. EEG-Ableitungen während zwei Nächten zeigten einen hohen Anteil an REM-Schlaf (75.7% bzw. 50.4%). Auffällig war, daß der Patient beim Einschlafen - die anderen Schlafstadien "überspringend" - unmittelbar in paradoxen (REM-)Schlaf fiel, ein Phänomen, das vor allem bei Patienten mit idiopathischer Narkolepsie beobachtet werden kann.

Ähnliche Beobachtungen machten AKINDELE et al. (12) bei gesunden Versuchspersonen und Patienten nach dem Absetzen von Phenelzin, nicht dagegen nach dem Absetzen von Nialamid bei zwei gesunden Versuchspersonen. Diese Autoren sahen eine dosisabhängige Suppression des REM-Schlafes während der Gabe von Phenelzin (Dosen zwischen 45 und 90 mg/die), der innerhalb der ersten ein bis drei Nächte nach dem Absetzen ein Rebound-Anstieg des prozentualen Anteils des REM-Schlafs folgte.

WYATT et al. (722) stellten fest, daß mit der Suppression des REM-Schlafes durch Phenelzin (bis 60 mg/die) eine deutliche Besserung der psychischen Symptomatik bei sechs ängstlich-depressi-

ven Patienten einherging; nach dem abrupten Absetzen von Phenelzin wurden zwei dieser Patienten wieder massiv ängstlich und zeigten zugleich einen hohen prozentualen Anteil von REM-Schlaf. Bei einem weiteren Patienten mußte das Medikament wegen des erneuten Auftretens der ursprünglichen Symptomatik wieder angesetzt werden, ein Patient zeigte eine hypomane Symptomatik. WYATT et al. (722) weisen auf die Ähnlichkeit zur Entzugssymptomatik bei Barbiturat- und Amphetaminabhängigen hin.

PITT (542) teilt zwei Fälle mit, bei denen nach dem Absetzen von Phenelzin frontale, über mehrere Tage anhaltende Kopfschmerzen auftraten, dazu Zittern und Kältegefühl, also eine Symptomatik, die als "cold-turkey"-Reaktion bei Barbiturat-Entzügen bekannt ist.

PALLADINO (520) berichtet von einer 23-jährigen, körperlich gesunden Frau, die Phenelzin (60 mg/die) selbst abrupt absetzte und nach dem Ablauf von 24 Stunden über Muskelschwäche, Zittern, "Gefühl von heiß und kalt" sowie Parästhesien in Kopf- und Nackenregion klagte. Weiterhin traten bei dieser Patientin Erbrechen, frontale Kopfschmerzen und lebhafte Alpträume während des Schlafens auf. Nachdem der Patientin wiederum Phenelzin in der ursprünglichen Dosis verabreicht worden war, besserte sich die genannte Symptomatik nach etwa 24 Stunden. Ein weiterer Absetzversuch wurde langsam über zwei Wochen durchgeführt, dabei zeigten sich außer lebhaften nächtlichen Träumen keine wesentlichen Absetzsymptome. Der Autor wies darauf hin, daß v.a. die Parästhesien auch als Nebenwirkungen einer Behandlung mit Phenelzin auftreten können (cf. 210).

Ein weiterer Fallbericht liegt von JOYCE & WALSH (356) vor, die bei zwei Patienten zwei bis drei Tage nach dem Absetzen von Phenelzin (45 bzw. 90 mg/die) heftige Angstträume mit nächtlichen Panikattacken sahen. Bei beiden Patienten traten innerhalb von zwei Wochen wieder depressive Verstimmungen auf.

2.7.1.2 Ätiologie der Absetz-Symptome

Diese Einzelberichte lassen keine abschließende Interpretation zu, es scheint aber, daß einerseits die therapeutische, antidepressive bzw. anxiolytische Wirksamkeit der MAO-Hemmer (in den angeführten Berichten meist Phenelzin) in Zusammenhang mit der Suppression des REM-Schlafes steht (cf. 111), und daß andererseits der über den normalen Anteil hinausgehende prozentuale Anteil von REM-Schlaf nach dem Absetzen der MAO-Hemmer mit massiven Schlafstörungen sowie Angstattacken einhergehen kann (cf. 491). Es ist bekannt, daß neben den MAO-Hemmern auch einige trizyklische Antidepressiva wie eventuell auch Lithium den REM-Schlaf unterdrücken können; die Bedeutung dieser Wirkung für die Therapie von depressiven Erkrankungen sowie für den Charakter der Absetzphänomene ist bisher noch unklar (cf. 111).

Unklar ist auch die Ätiologie der von zwei Autoren bei insgesamt drei Patienten beobachteten heftigen frontalen Kopfschmerzen nach dem Absetzen von MAO-Hemmern (520, 542). In diesen beiden Berichten sind keine Blutdruckwerte angegeben, so daß nicht geklärt

werden kann, ob es sich dabei möglicherweise um Symptome einer hypertensiven Krise gehandelt haben könnte.

Bei den psychischen Absetz-Symptomen stehen offenbar Angst und depressive Verstimmungen im Vordergrund. WYATT et al. (722) beobachteten bei einem Patienten nach dem Absetzen von Phenelzin eine hypomanische Stimmungslage; nach OSTOW (515) kann es nach dem Absetzen von MAO-Inhibitoren sogar ebenso häufig zu manischen Zuständen kommen wie nach dem Absetzen von trizyklischen Antidepressiva.

Der Zeitpunkt des Auftretens von Absetzphänomenen scheint relativ einheitlich nie vor dem Ablauf von 24 Stunden zu liegen. Das entspricht der relativ langen Halbwertszeit der MAO-Hemmer (cf. 518).

2.7.2 Absetzen von Amoxapin

2.7.2.1 Symptomatik der Absetzsymptome

Wegen seiner speziellen chemischen und pharmakologischen Eigenschaften stellt das Antidepressivum Amoxapin (in der BRD nicht im Handel) ein besonderes Problem dar. Es gibt bisher drei Fallberichte von Patienten, bei denen es nach dem Absetzen von Amoxapin zu somatischen Störungen kam. WELLER & McKNELLY (695) berichten von einer 60-jährigen Patientin, bei der seit 30 Jahren eine bipolare affektive Psychose bekannt war. Sie war früher mit Chlorpromazin in hohen Dosen (800 - 1000 mg/die), in den letzten 15 Jahren im Wesentlichen mit Lithium und nur mehr kurzfristig mit Neuroleptika behandelt worden. Wegen einer Verstärkung der depressiven Symptomatik wurde die Patientin für zwei bis drei Monate mit Amoxapin (400 mg/die) behandelt, das dann wegen einer intermittierenden internistischen Erkrankung abrupt abgesetzt wurde. Vier Tage später kam es zu Kau- und Schmatzbewegungen des Mundes sowie zu wurmartigen Bewegungen der Zunge. Die Symptomatik hielt über 14 Tage an.

Einen ähnlichen Fall schildert LESSER (421). Bei einer 63-jährigen Frau kam es zwei Wochen nach dem über zehn Tage ausschleichenden Absetzen von Amoxapin (maximale Dosis über vier Monate bei 250 mg/die) zu einem bucco-linguo-masticatorischen Syndrom sowie zu choreiformen Bewegungen einer Hand. Diese Symptomatik verschlechterte sich über einen Monat und verschwand nach insge-

samt zehn Wochen wieder.

Einen weiteren Fall berichten DILSAVER et al. (185): bei einem 41-jährigen Mann traten innerhalb von 24 Stunden nach dem Absetzen von Amoxapin (150 mg/die) starke Übelkeit mit Erbrechen, Angst, Appetitlosigkeit und Schlafstörungen auf, die auf die orale Gabe von 0.8 mg Atropinsulfat deutlich besser wurden.

2.7.2.2 Ätiologie der Absetz-Symptome

Amoxapin ist ein trizyklisches Dibenzoxazepin und chemisch eng mit dem Neuroleptikum Loxapin verwandt, dessen Derivat es ist. Trotz dieser strukturellen Verwandtschaft mit Loxapin ist Amoxapin pharmakologisch mehr antidepressiv als neuroleptisch wirksam. In einer Übersicht über 21 Studien zur antidepressiven Wirksamkeit des Amoxapin fanden KANE & LIEBERMAN (364), daß Amoxapin ebenso antidepressiv wirksam ist wie Imipramin und Amitriptylin. Auch die Häufigkeit und die Art der unerwünschten Nebenwirkungen des Amoxapin entsprechen weitgehend den trizyklischen Antidepressiva (88, 584). Auf der anderen Seite veranlaßten Berichte von Nebenwirkungen, die für Antidepressiva untypisch sind, eine weitere Überprüfung des pharmakologischen Profiles von Amoxapin. GIANNINI & PRICE (251) berichten von Patienten, die unter therapeutischen Dosen von Amoxapin Krampfanfälle erlitten, was ansonsten von trizyklischen Antidepressiva als eher seltene Nebenwirkung (0.5 - 1%, cf. 71, 339, 433) gilt, v.a. unter höheren Dosen von Neuroleptika dagegen häufiger gesehen wird.

JAFFE & ZISOOK (343) sowie GELENBERG et al. (249) sahen bei jeweils einem Patienten unter einer Behandlung mit Amoxapin eine Galaktorrhoe, GELENBERG et al. fanden dabei einen signifikanten Anstieg des Serum-Prolaktin sowie einen deutlichen Zusammenhang zwischen der verabreichten Amoxapin-Dosis, dem Amoxapin-Serumspiegel, dem Prolaktin-Spiegel im Serum und den Symptomen der Galaktorrhoe.

Eine Reihe von Autoren sah unter Amoxapinbehandlung extrapyramidal-motorische Störungen, v.a. Akathisien, Akinesen und andere Symptome des Parkinsonoids sowie Dystonien (409, Übersicht in 88).

COHEN et al. (127) untersuchten die neuroleptische Wirksamkeit von Amoxapin mit Hilfe eines für Neuroleptika spezifischen Radio-Rezeptor-Assay. Sie stellten fest, daß die neuroleptische Potenz von Amoxapin deutlich (etwa das 10-20fache) über derjenigen der klassischen trizyklischen Antidepressiva lag; einer der aktiven Metaboliten des Amoxapin (7-Hydroxyamoxapin) zeigte sogar eine neuroleptische Potenz, die der von Haloperidol und Fluphenazin vergleichbar war. Dieser Metabolit hat mit 30 Stunden eine deutlich längere Halbwertszeit als Amoxapin (7 Stunden, vergl. 251). Aufgrund dieser Befunde kann zumindest ein Teil der Absetz-Symptome erklärt werden: Amoxapin (bzw. einer seiner aktiven Metaboliten) hat eine deutliche neuroleptische Potenz und kann offenbar wie die klassischen Neuroleptika "Absetz-Dyskinesien" provozieren. Die lange Halbwertszeit des aktiven Metaboliten 7-Hydroxyamoxapin kann eventuell auch das verzögerte Auftreten (nach 4 - 14 Tagen) dieser extrapyramidal-motorischen Störungen

erklären.

Die bisher nur geringe Zahl von Patienten mit Absetz-Symptomen läßt keine Aussage zu deren relativer Häufigkeit zu. Die strukturelle Ähnlichkeit von Amoxapin mit den Neuroleptika erfordert aber auch nach dem Absetzen dieser Substanz eine genaue Beobachtung des Patienten, um frühzeitig das Auftreten v.a. von extrapyramidalmotorischen Bewegungsstörungen feststellen zu können.

3. ABSETZEN VON LITHIUM

Die Frage nach psychopathologischen und somatischen Absetz-Symptomen muß sich im Falle des Lithium zunächst auf Studien stützen, in denen die therapeutische und rezidivprophylaktische Wirksamkeit des Lithium untersucht wird ("Therapiestudien"). Die wesentliche Fragestellung dieser Studien ist die Bestimmung des langfristigen Rückfallrisikos von Patienten mit affektiven Psychosen, bei denen Lithium abgesetzt wurde, evtl. im Vergleich mit Lithium-weiterbehandelten Patienten. In diesen langdauernden Untersuchungen werden psychopathologische und somatische Veränderungen unmittelbar nach dem Absetzen von Lithium meist nicht genau beobachtet.

Neben den Therapiestudien gibt es eine Reihe von meist kurzdauernden "Absetzstudien", die die Wahrscheinlichkeit eines Wiederauftretens der psychopathologischen Symptomatik unmittelbar nach der Beendigung oder Unterbrechung der Rezidivprophylaxe (z.B. im Rahmen eines "drug holiday"-Programmes) bestimmen wollten.

Wir fanden lediglich eine Untersuchung, die explizit möglichen körperlichen Absetz-Symptomen gewidmet ist.

3.1 DAS RÜCKFALLRISIKO NACH DEM ABSETZEN VON LITHIUM

3.1.1 Studienübersicht

Die folgenden Tabellen geben die Ergebnisse der offenen (Tabelle 13) und doppelblinden (Tabelle 14) Studien wieder, in deren Verlauf Lithium bei längerfristig (6 Monate) mit Lithium behandelten Patienten abgesetzt wurde. Dabei sind neben den wichtigsten Informationen über die untersuchte Patientenpopulation (Zahl der untersuchten Patienten, Alter, Krankheitsdauer, Behandlungsdauer mit Lithium und Lithium-Serumspiegel) die Diagnosen der Patienten in Form der entsprechenden ICD-Nummern (s. Legenden) sowie die Studiendauer wiedergegeben. Von den Resultaten sind die prozentuale Rückfallhäufigkeit und (falls mitgeteilt) der Zeitpunkt der Rückfälle aufgeführt. Auf Einzelfallberichte wird im Text eingegangen werden.

Nicht aufgeführt sind Studien, in denen Lithium nur kurzfristig verabreicht und dann (etwa im Rahmen einer Doppelblindstudie, cf. 559, 560) wieder abgesetzt wurde. Ebenfalls in den Tabellen nicht wiedergegeben sind die Studien, in denen Lithium zur Prüfung eventueller somatischer Entzugssymptome abgesetzt wurde (cf. 580). Auf Absetz-Studien mit Lithium-behandelten schizophrenen Patienten (cf. 15, 164) wird im Text eingegangen werden.

n	Alter	Kh-D	Li-D	Li-Spiegel	Diagnose	Design	Dauer	Rückfälle	Zeitpunkt
BAASTRUP & SCHOU, 1967 (39)	25				296.5/ 296.1	Responder	1 Jahr	88 %	3-2 Monate (wenige Tage bis 12 Mon.)
GROF et al., 1970 (290)	33				296.5/ 296.1	retrospektiv, Patienten setzen selbständig ab	1 Jahr	92 %	
SMALL et al., 1971 (637)	5	42.4 (25-60)	1.9 (1.5-2)	0.6-1.0	296.5/ 296.1	einfach blind		100 %	2 Tage bis 7 Wochen
MIKHAILOVA & SEWERNII, 1979 (469)	35	47	12 (4-44)	3 (2-8)	296.5/ 296.7	retrospektiv		77 %	2 Wochen bis 6 Monate
LAPIERRE et al., 1980 (410)	20		> 1		296.5		5 Tage	20 %	5 Tage bis 3 Wochen
AYD, 1981 (34)	44	21-40	> 2	0.7 (0.5-1.1)	296.5	graduelles Ab- setzen üb. 3 Wo.	3 Mon.- 4 Jahre	5 %	
	12				296.5	Absetzen wegen Nebenwirkungen. Teil-Responder	2 Monate	33 %	
GREIL et al., 1982 (282)	21	43 (21-63)	3.9 (0.6-10)	0.68 (0.3-0.9)	296.5/ 296.1 295.7	einfach blind. 14 Responder	5 Wochen	52 %	5 bis 14 Tg.
SASHDHARAN & MCGUIRE, 1983 (596)	22	46.3 (21-65)	7.5 (1.8-12.4)		296.5/ 296.1	retrospektiv		73 %	13.3 Monate (1-67 Mon.)
SVESTKA et al., 1984 (656)	27	43	15	7.7	296.5/ 296.1 295.7	einfach blind. Li abrupt ab.Pat. ca. 2 1/2 J. stabil	2 Wochen	40 %	9 Tage (4-18 Tage)
GOODNICK, 1985 (271)	12	33.2 (+ 11.2)	> 1	4.1 + 2.3 (1-9)	296.5	Pat. ca 1 Jahr stabil	3 Wochen	0 %	

Tabelle 13: Rückfallrisiko nach dem Absetzen von Lithium: Nicht-kontrollierte oder offene Studien

n	Alter	Kb-b	Li-b	Li-Spiegel	Diagnose	Outcome	Li-Spiegel	Diagnose	Outcome
BAASTRUP et al., 1970 (40)	P: 39 K: 45	18 (2-52)	4 (1-7)	0.6-1.5	296.5/ 296.1	5 Monate	54 μ /0 μ		
MELIA, 1970 (459)	P: 9 K: 9	10.3 (>0.8)	>0.8		296.5/ 296.1	2 Jahre	78 μ /44 μ	P: 8-296 Tage K: 35-234 Tage	
CUNDALL et al., 1972 (149)	18	53.7 (25-70)	2.4 (1-3.6)	0.5-1.2	296.5/ 296.1	6 Monate	75 μ /38 μ		
HULLIN et al., 1972 (334)	P: 18 K: 18	>7	>2	0.6-1.4		6 Monate	33.3 μ /5.6 μ		
FYROE & PETTERSON, 1977 (234)	P: 9 K: 9	16 (22-74)	4.5 (>1.4)		296.5	8 Monate	100 μ	Manie: 12.5 Wo. (1-31 Wo.), Depression: 7 Wo. (4-11 Wo.)	
CHRISTODOULOU & LYKOURAS, 1982 (119)	18	47.3 (18-70)	2.3 (0.3-4.8)	0.93 $\pm$ 0.15 (0.8-1.2)	296.5	2 Wochen	17 μ	2-4 Tage	
MARGO & McMAHON, 1982 (448)	P: 4 K: 11	18 (20-60)	2.4		296.5/ 301.1	2 Wochen	100 μ /0 μ	2-11 Tage	
MEDELWICZ, 1984 (462)	P: 14 K: 14		>5		296.5	12 Monate	86 μ /31 μ	5-340 Tage	

Tabelle 14: Rückfallrisiko nach dem Absetzen von Lithium: Doppelblinde und kontrollierte Studien

3.1.2 Häufigkeit und Zeitverlauf der Rückfälle

3.1.2.1 Therapiestudien

In einer der ersten Untersuchungen zur phasenprophylaktischen Wirksamkeit des Lithium verabreichten BAASTRUP & SCHOU (39) 88 Patienten mit manisch-depressiver Psychose ($n = 51$), unipolarer Depression ($n = 27$) und einigen Patienten mit untypischen Krankheitsbildern Lithium über mindestens ein Jahr. Sie sahen eine signifikante Abnahme der mittleren Phasenhäufigkeit pro Jahr (von 1.55 auf 0.20). Bei 25 dieser Patienten wurde Lithium abgesetzt, da die Dauer der phasenfreien Zeit die Wahrscheinlichkeit eines psychotischen Rückfalles gering erscheinen ließ: bei 22 (88%) der Patienten traten dennoch innerhalb von wenigen Tagen bis zu 12 Monaten (im Mittel: 3.2 Monate) nach dem Absetzen wieder behandlungsbedürftige psychopathologische Symptome auf. Ein ähnliches Ergebnis fanden die genannten Autoren in einer kontrollierten und doppelblind durchgeführten Studie (40), in deren Verlauf 22 Patienten mit bipolarer und 16 Patienten mit unipolarer Psychose für fünf Monate auf Plazebo umgesetzt wurden. Die Patienten waren zuvor im Mittel über vier Jahre mit Lithium behandelt worden und waren unter dieser Medikation psychopathologisch stabil geblieben. Bei 12 der bipolaren (55%) und bei neun der unipolaren Patienten (53%) traten nach dem Absetzen des Lithium wieder Symptome mit einem Schweregrad auf, der eine medikamentöse Behandlung oder eine Hospitalisierung erforderlich machte. Dabei waren diese Rückfälle etwa gleich über die gesamte Studiendauer

verteilt: in jedem Monat erlitten jeweils etwa 17% der Patienten einen Rückfall (613). In der mit Lithium weiterbehandelten Gruppe wurde im genannten Zeitraum kein Rückfall beobachtet.

Ebenfalls 1970 führte MELIA (459) in England eine doppelblinde Untersuchung der phasenprophylaktischen Wirkung von Lithium durch: 18 seit mindestens neun Monaten mit Lithium behandelte Patienten wurden randomisiert zwei Gruppen zugeteilt (Plazebo, $n = 9$, Lithium, $n = 9$), die in Alter, Geschlechtsverteilung, Episodenhäufigkeit vor der Lithiumbehandlung sowie Diagnosen übereinstimmten (jeweils sechs Patienten mit bipolaren und drei mit anderen affektiven Psychosen). Sieben der neun mit Plazebo behandelten Patienten erlitten innerhalb von acht bis 296 Tagen einen psychotischen Rückfall gegenüber vier der neun mit Lithium weiterbehandelten Patienten (Rückfälle in der Lithium-Gruppe nach 35 - 234 Tagen).

In einer Reihe von offenen (290, 469, 596) und kontrollierten Studien (26, 27, 149, 234, 334, 642) ergaben sich entsprechende Resultate. Kürzlich führte MENDLEWICZ (462) eine doppelblinde Studie durch, in der bei 14 von 28 über mindestens fünf Jahre mit Lithium psychopathologisch stabilisierten Patienten Lithium für ein Jahr abgesetzt wurde: 12 (86%) dieser Patienten erlitten nach 5 - 340 (im Mittel: nach 105) Tagen einen psychotischen Rückfall, der in acht Fällen als depressive, in drei Fällen als manische Phase und bei einer Patientin mit einer gemischten Symptomatik auftrat. Nach drei Monaten hatten mehr als die Hälfte dieser Patienten einen Rückfall erlitten, innerhalb der ersten 31 Tage

dieser Studie 36% der Patienten!

Zwei retrospektive Studie (290, 377) fanden auch bei Patienten, die Lithium selbst abgesetzt hatten, ein hohes Rückfallrisiko. So erlitten z.B. in der Studie von GROF et al. (290) im Zeitraum von einem Jahr nach dem Absetzen 93% der Patienten einen Rückfall.

In den letzten fünf Jahren wurde Lithium auch Patienten mit schizophrenen, vor allem aber Patienten mit schizoaffektiven Psychosen verabreicht und erwies sich auch hier (z.T. in Kombination mit Neuroleptika) als therapeutisch wirksam (63, 164). Einige Autoren machten auch bei Lithium-behandelten schizophrenen und schizoaffektiven Patienten einen Absetzversuch (15, 165, 469): ein Drittel der Patienten erlitt - z.T. bereits in den ersten beiden Wochen nach dem Absetzen von Lithium - einen psychotischen Rückfall (15, 165). Die kleinen Fallzahlen der bisher zu dieser Fragestellung durchgeführten Studien lassen aber noch keine abschließende Bewertung des Rückfallrisikos nach dem Absetzen von Lithium bei schizophrenen und schizoaffektiven Patienten zu.

Die phasenprophylaktische Wirksamkeit von Lithium bei bipolaren und auch bei unipolaren affektiven Psychosen kann damit als weitgehend anerkannt gelten. DAVIS faßte 1976 (153) die ihm vorliegenden Studien zusammen und schloß aus seiner Übersicht, daß Lithium das Mittel der Wahl vor allem in der Behandlung von bipolaren affektiven Psychosen sei. Ungeklärt ist jedoch noch die Frage, wie lange eine solche Prophylaxe durchgeführt werden muß.

SMALL et al. (637), DAVIS (153) und andere Autoren gehen davon aus, daß Lithium nicht abgesetzt werden darf und dem Patienten prinzipiell unbegrenzt, zumindest aber für 10 - 15 Jahre verabreicht werden muß.

3.1.2.2 Absetzstudien

Eine Reihe von jüngeren Studien befaßte sich angesichts dieser Tatsache mit der Frage, wie groß das Risiko für einen langfristig mit Lithium behandelten Patienten ist, bei dem Lithium nur für eine relativ kurze Zeit abgesetzt wird.

LAPIERRE et al. (410) setzten bei 20 manisch-depressiven Patienten, die unter Lithium für mindestens ein Jahr stabil gewesen waren, für insgesamt fünf Tage die Medikamente ab: bei drei dieser Patienten kam es am 4., am 6. Tag bzw. im Verlauf von drei Wochen nach dem Absetzen zu einer manischen Phase, bei einem weiteren Patienten zu einer depressiven Phase, welcher nach wenigen Tagen ein manisches Syndrom folgte. Ähnliche Beobachtungen machten CHRISTODOULOU & LYKOURAS (119), in deren doppelblinder Studie drei von 18 manisch-depressiven Patienten 2 - 4 Tage nach dem Absetzen von Lithium einen Rückfall hatten.

In der einfach blinden Studie von GREIL et al. (282; cf. 382, 383) wurde bei 11 von 21 Patienten 5 - 14 Tage nach dem Absetzen eine psychotische Phase beobachtet; von den sieben Patienten

dieser Studie, bei denen zur psychischen Stabilisierung zusätzlich zum Lithium noch ein Neuroleptikum oder ein Antidepressivum gegeben werden mußte, erlitten sechs einen psychotischen Rückfall, wogegen nur fünf von 14 ohne zusätzliche Medikation behandelte Patienten eine deutliche psychische Verschlechterung zeigten (dazu s. Kap. 3.1.2.4).

Auch in der Studie von SVESTKA et al. (656) traten innerhalb von 4 - 18 (im Mittel: 9) Tagen nach dem abrupten Absetzen von Lithium bei 13 der 27 Patienten (48%) depressive (n = 10) bzw. hypomanische (n = 3) Phasen auf. Hypomanische Symptome wurden in dieser Untersuchung nur bei Patienten gesehen, die bereits als Patienten mit "bipolarer Psychose" diagnostiziert worden waren. Diese Untersuchung ist vor allem auch deshalb von besonderem Interesse, weil die Patienten offenbar nicht nach dem Kriterium der Rückfallgefährdetheit für die Studie ausgesucht worden waren. Das Ziel der Studie war ursprünglich die Untersuchung der Pharmakokinetik nach einer Einmaldosierung von Lithium-Carbonat. Die hier beobachteten Patienten könnten also u.U. eine "normale", nicht-selektierte Gruppe von Lithium-Patienten darstellen.

Einzelne Fallberichte von solchen innerhalb weniger Tage nach dem Absetzen von Lithium auftretenden psychischen Veränderungen liegen von CORDESS (137) und VINAR (686) vor. Wie aus den Tabellen zu entnehmen ist, wurden auch in den z.T. langdauernden "Therapiestudien" von BAASTRUP & SCHOU (39), SMALL et al. (637), FYRÖ & PETTERSON (234), MELIA (459) und MENDLEWICZ (462) in einzelnen

Fällen bereits wenige Tage nach dem Absetzen der Lithium-Prophylaxe Symptome eines psychotischen Rückfalles beobachtet.

Neben diesen Berichten von einem möglicherweise durch das Absetzen von Lithium selbst provozierten erhöhten Rückfallrisiko unmittelbar nach dem Absetzen von Lithium, stehen Untersuchungen, die das Rückfallrisiko als geringer einschätzen. AYD (34) berichtet von 56 Patienten mit bipolaren affektiven Psychosen, bei denen entweder ($n = 12$) im Rahmen eines "Lithium-Holiday"-Programmes für jeweils eine Woche im Monat das Medikament abgesetzt oder aber ($n = 44$) über einen Zeitraum von drei Wochen reduziert und dann vollständig abgesetzt wurde. Alle Patienten hatten zuvor ein bis zwei Jahre Lithium erhalten und waren mindestens sechs Monate psychopathologisch stabil gewesen. In der Gruppe der Patienten mit Lithium-Holidays trat über einen Zeitraum von zwei bis dreieinhalb Jahren kein Rückfall auf, in der Gruppe der von Lithium abgesetzten Patienten zeigten nur zwei Patienten (4 bzw. 17 Monate nach dem Absetzen) einen psychotischen Rückfall. Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang, daß AYD von 12 weiteren Patienten berichtet, bei denen wegen deutlicher Nebenwirkungen ein Absetzversuch unternommen wurde: vier von diesen 12 Patienten erlitten innerhalb von zwei Monaten nach dem Absetzen einen psychotischen Rückfall. Nach AYD hatten diese Patienten zuvor häufiger Krankheitsphasen gehabt und waren öfter hospitalisiert worden, waren zwischen den einzelnen Krankheitsphasen nicht vollständig stabilisiert, zeigten zwischen und vor allem auch während der Krankheitsphasen einen Alkoholabusus. Zudem brauchten

diese Patienten höhere Lithium-Dosen und einen höheren Lithium-Serumspiegel zur Kontrolle der Krankheits-Phasen.

Auch die Studie von GOODNICK (271) fand kein erhöhtes Rückfallrisiko nach dem Absetzen von Lithium: Bei 12 Patienten mit bipolaren affektiven Psychosen wurde Lithium für drei Wochen abgesetzt. Diese Patienten waren zuvor mindestens ein Jahr psychisch stabil gewesen und hatten keine wesentlichen "medical problems". Bei keinem dieser Patienten trat während dem genannten Zeitraum eine signifikante Änderung der psychopathologischen Symptomatik auf. GOODNICK teilt die Mittelwerte aus den wöchentlichen psychopathologischen Beurteilungen mit. Danach stieg die "Zahl der manischen Symptome" im Verlauf der drei Wochen von 0.2 ± 0.4 auf 0.8 ± 1.0 an. Es kann aus den mitgeteilten Ergebnissen dieser Studie nicht entnommen werden, ob diese im Mittelwertsverlauf geringfügigen Änderungen gleichmäßig bei allen Patienten beobachtet wurden, oder ob z.B. einzelne Patienten deutliche manische Symptome, andere Patienten keine Änderung oder deutliche depressive Symptome aufwiesen. Aus den Ergebnissen geht nur hervor, daß auch die mittlere "Zahl der depressiven Symptome" im Verlauf der Absetzperiode leicht anstieg. Genau beschriebene Einzelverläufe wären hier also aussagekräftiger als die Mitteilung von Mittelwertsveränderungen.

3.1.2.3 Zeitverlauf der psychotischen Rückfälle

Nach den vorliegenden Befunden sind offenbar zwei verschiedene zeitliche Verlaufsformen von psychotischen Rückfällen nach dem Absetzen von Lithium zu unterscheiden.

Die eine der beiden Verlaufsformen wird durch die folgende Abbildung illustriert, in welcher die Rückfallraten jeweils über 12 Monate vor, während und nach Unterbrechung einer Lithium-Behandlung von 30 Patienten mit affektiven Psychosen widergegeben werden (aus 613).

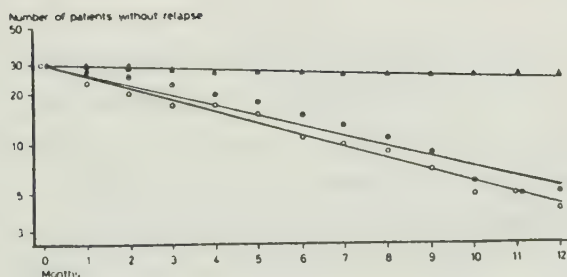


Abb. 4: Monatliche Rückfallraten vor (.) und während (▲) einer Lithiumbehandlung sowie nach dem Absetzen von Lithium (○). Semilogarithmische Darstellung.
n = Zahl der Patienten ohne Rückfall
(aus: 613)

In dieser Studie war also eine etwa lineare Abnahme der Zahl der nicht wieder psychotisch gewordenen Patienten zu beobachten. Das Risiko eines psychotischen Rückfalles war etwa gleichmäßig über die gesamte Studiendauer (1 Jahre) verteilt.

Stellt man dagegen die kumulativen Rückfallraten aus den vorliegenden Studien graphisch in Abhängigkeit von der Zeit dar, so zeigt sich eine deutliche Häufung von Rückfällen in den ersten Wochen nach dem Absetzen, der eine langsame Zunahme der kumulativen Rückfallraten vor allem bei den längerdauernden Studien folgt.

Diese Abbildung illustriert die klinische Beobachtung, daß bereits in den ersten Tagen nach dem Absetzen von Lithium mit psychotischen Rückfällen gerechnet werden muß. Darüberhinaus scheint das Rückfallrisiko unmittelbar nach dem Absetzen sogar besonders groß zu sein.

Möglicherweise sind hierfür zunächst methodische Faktoren verantwortlich. So könnte die kürzere Beobachtungsperiode in den Absetzstudien und die genauere Erfassung auch geringfügiger psychopathologischer Veränderungen dazu geführt haben, daß geringe Veränderungen eher als "Rückfall" beurteilt werden als in langfristigen Studien mit eher grober Beurteilung des klinischen Verlaufes.

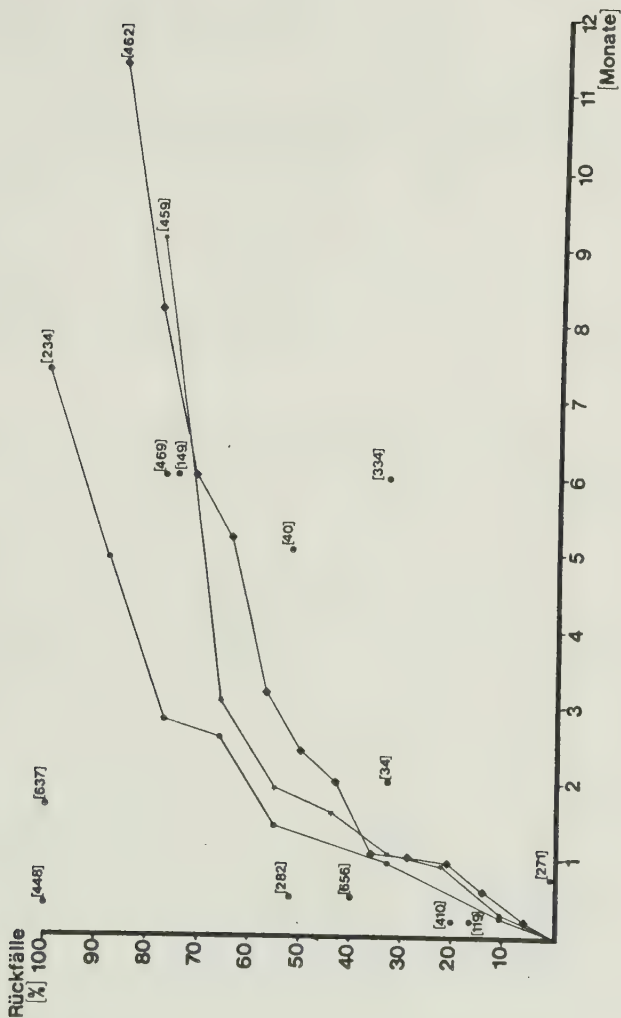


Abb. 5: Rückfallrisiko nach dem Absetzen von Lithium: Ergebnisse aus 15 Studien (in Klammern: Nummer im Literaturverzeichnis)

Daneben weist aber eine Reihe von Autoren auf die Möglichkeit hin, daß das Absetzen von Lithium selbst eine psychotische Symptomatik provozieren kann, die sich u.U. auch in einer gegenüber dem früheren Krankheitsverlauf des Patienten neuen Symptomatik äußern kann (vergl. dazu Kap. 3.1.4).

3.1.3 Zur Symptomatik der Rückfälle

Die in der frühen Studie von BAASTRUP & SCHOU (39) mitgeteilten Einzelverläufe zeigten, daß die Symptomatik eines nach dem Absetzen von Lithium aufgetretenen Rückfalles in nahezu allen Fällen derjenigen vor Beginn der Lithium-Behandlung entspricht. Es scheint demnach, daß nach dem Absetzen von Lithium die Krankheit wieder ihrem Spontan-Verlauf folgt (290).

Zu einem anderen Ergebnis kamen z.B. CUNDALL et al. (149): sie fanden bei neun von 18 Patienten nach dem Absetzen von Lithium einen psychotischen Rückfall, der in sieben Fällen als manische, in nur zwei Fällen als depressive Episode auftrat; vor der Behandlung mit Lithium waren diese Patienten dagegen häufiger depressiv gewesen. Auch in anderen Studien wurden häufiger manische als depressive Rückfälle beobachtet (234, 410, 448, 559, 596, 637, 689). TYRER et al. (671) berichten ein entsprechendes Resultat aus einer Studie, bei der die tägliche Lithium-Dosis reduziert und auf Lithium-Serumspiegel zwischen 0.3 und 0.7 mmol/l eingestellt worden war: 13 von 29 Patienten erlitten unter dieser reduzierten Dosis einen psychotischen Rückfall, der bei allen Patienten mit bipolarer Psychose in der Form einer manischen Phase auftrat.

Auch für diese Häufung manischer Rückfälle könnten zunächst methodische Faktoren verantwortlich sein. So ist es vorstellbar, daß bei den meist ambulant betreuten Patienten das Auftreten

einer Manie in stärkerem Maße zu sozialer Auffälligkeit und damit zur Rehospitalisierung geführt hat, als dies bei Patienten mit depressiven Verstimmungen anzunehmen ist. Dies belegt auch die Mitteilung von DUNNER et al. (197), daß der Untersuchungsbeginn bei mehr als 60% der an bipolaren Psychosen erkrankten Patienten dieser retrospektiven Studie während der stationären Behandlung einer manischen Phase lag.

Von besonderer Bedeutung sind aber die Berichte von manischen Phasen, die innerhalb der jeweiligen Krankengeschichte erstmals nach dem Absetzen von Lithium auftraten. So berichtet VINAR (686) von zwei Patienten, bei denen wegen des Auftretens unerwünschter Wirkungen Lithium abgesetzt worden war. Die Patienten hatten beide eine mehrjährige Krankheitsdauer mit ausschließlich depressiven Phasen gehabt. Unter einer Dauerbehandlung mit Lithium waren beide Patienten psychopathologisch stabil geblieben. Nach dem Absetzen von Lithium entwickelten sich bei diesen Patienten erstmals Symptome einer manischen Phase.

MARGO & McMAHON (448) setzten im Rahmen einer doppelblinden Studie bei vier Patienten mit bipolarer Psychose ($n = 3$) bzw. mit einer zykllothymen Persönlichkeit ($n = 1$), die seit über eineinhalb Jahren erfolgreich mit Lithium behandelt worden waren, das Lithium ab. Alle vier Patienten erlitten 2 bis 11 Tage nach dem Absetzen eine manische Phase. Bei der Patientin mit der Diagnose "zykllothyme Persönlichkeit" kam es zwei Tage nach dem Absetzen von Lithium erstmals zu einer deutlichen manischen Symptomatik.

Diese Häufung manischer Rückfälle nach dem Absetzen von Lithium bedarf über die genannten methodischen Überlegungen hinaus einer Erklärung. Vor allem ist zu fragen, ob es sich hierbei möglicherweise um eine Symptomatik handelt, die durch das Absetzen von Lithium selbst provoziert wird.

3.1.4 Zur Problematik der "Absetz-Psychosen"

3.1.4.1 Klinische Befunde

In einer Reihe von Untersuchungen wird diskutiert, ob für die Häufung psychotischer Rückfälle in den ersten Tagen nach dem Absetzen von Lithium und für den hohen Anteil manischer Syndrome das Absetzen von Lithium selbst verantwortlich ist. In Analogie zu Rebound-Phänomenen, wie sie nach dem Absetzen von Benzodiazepinen, β -Blockern etc. (cf. 360, 436), eventuell auch bei Neuroleptika (s. Kap. 1.3.1.4) und Antidepressiva (s. Kap. 2.4.1) beobachtet werden können, kann gefragt werden, ob auch nach dem Absetzen von Lithium mit einer durch dieses Absetzen selbst provozierten, "getriggerten" psychotischen Symptomatik im Sinne einer "Rebound-Psychose" gerechnet werden muß. Mit dieser Theorie ist impliziert, daß das Absetzen von Lithium nicht nur (durch die Aufhebung der prophylaktischen Wirksamkeit) zu einer Wiederkehr des jeweiligen Krankheitsverlaufes führen, sondern auch selbst eine pathologische Symptomatik provozieren kann.

Vor allem in den langdauernden Therapie-Studien, die die rezidiv-prophylaktische Wirksamkeit von Lithium prüften, wurde die Existenz einer solchen "Rebound-Psychose" bestritten (40, 596, 613, 689). Auf der anderen Seite fanden sich - wie bereits dargestellt - auch in einigen dieser Untersuchungen sowie in einer Reihe von Absetzstudien psychotische Rückfälle z.T. bereits in den ersten Tagen nach dem Absetzen von Lithium.

Der Mangel an kontrollierten Studien mit einer hinreichenden Zahl von Patienten gestattet bisher noch keine abschließende Aussage. Es liegt aber eine Reihe von klinischen und experimentellen Beobachtungen vor, die die Möglichkeit einer Provozierung vor allem manischer Syndrome durch das Absetzen von Lithium nahelegen.

So ist die von verschiedenen Autoren beobachtete, auffällige Häufigkeit manischer Rückfälle nach dem Absetzen von Lithium mit methodischen Faktoren allein offenbar nicht hinreichend erklärbar.

Von besonderem theoretischen Interesse ist dabei, daß in einzelnen Fällen manische Syndrome erstmalig nach einem Absetzen von Lithium beobachtet wurden.

Auch die Kasuistik von CORDES (137) drängt die Frage nach der Möglichkeit einer durch das Absetzen von Lithium selbst induzierten "Absetz-Manie" auf:

CORDESS berichtet von einer 62-jährigen Patientin, die nach drei manischen Phasen (innerhalb von 16 Jahren) für acht Jahre mit Lithium behandelt worden war und in dieser Zeit keinen Rückfall erlitten hatte. Drei Wochen nach einem Absetzversuch traten bei dieser Patientin Symptome einer manischen Phase auf, die nach erneuter Lithium-Gabe innerhalb von drei Wochen wieder verschwanden. Vier Jahre später wurde das Lithium wegen des Auftretens von Nebenwirkungen abgesetzt: nach vier Wochen erlitt die Patientin erneut eine manische Phase. Nachdem sich darauf unter Lithium wieder starke Nebenwirkungen einstellten, wurde Lithium sechs

Wochen später ein weiteres Mal abgesetzt; wiederum folgte nach drei Wochen eine manische Phase.

MARGO & McMAHON (448; ähnlich 383) teilen ihre entsprechenden Beobachtungen unter dem Titel mit: "Lithium withdrawal triggers psychosis".

Neben den erwähnten methodischen Faktoren könnte für diese Provokation psychotischer, vor allem manischer Phasen durch das Absetzen von Lithium das Modell einer "Rebound-Symptomatik", erklärende Funktion haben. Mit einem "Rebound-Mechanismus" ist impliziert, daß medikamentös supprimierte Überfunktionen z.B. in der Regulation von Herzfrequenz und Blutdruck (durch β -Blocker) nach dem Absetzen des Medikamentes eine überschießende Gegenregulation zeigen (z.B. hypertone Krisen und Tachykardie nach dem Absetzen von β -Blockern). Im Falle des Lithium ergibt die klinische Erfahrung, daß die therapeutische Wirkung in der Therapie und der Prävention manischer Syndrome ausgeprägter ist als in der Therapie depressiver Verstimmungen (cf. 196, 274, 344, 543). Es kann postuliert werden, daß es beim Absetzen von Lithium zu einer überschießenden Gegenregulation kommt, deren pathophysiologisches Substrat (Veränderungen von membranstabilisierenden Prozessen? Änderung in Synthese und Freisetzung von biogenen Aminen? vergl. Kap. 3.1.4.2) bisher nicht geklärt ist, deren klinische Manifestation aber offenbar häufig mit manischen Symptomen verbunden ist.

3.1.4.2 Experimentelle Befunde

Die vorliegenden experimentellen Studien liefern kein stringentes physiologisches Modell der psychopathologischen Absetz-Symptome nach dem Absetzen von Lithium. AHLUWALIA & SINGHAL (9, 10, 11) fanden nach dem Abbruch kurz- (12 Tage) bzw. langfristiger (26 Tage) Lithium-Behandlung von Ratten widersprüchliche Befunde: In beiden Gruppen von Tieren wurden nach dem Absetzen des Lithium niedrige Noradrenalin-Konzentrationen im Gewebe bestimmt, die in allen Hirnregionen außer im Cortex deutlich unter den Konzentrationen von nicht mit Lithium behandelten Tieren und etwa auf dem Niveau während einer Lithium-Behandlung lagen. Die Gewebekonzentration des Noradrenalin-Metaboliten 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglykol war ebenfalls erniedrigt, was die Folgerung nahelegt, das Absetzen von Lithium führe zu einer Aktivitätsabnahme noradrenerger Neurone. Daneben aber wurde gleichzeitig nach dem Absetzen von Lithium eine signifikante Steigerung des Noradrenalin-synthetisierenden Enzymes Tyrosinhydroxylase gemessen, was eher auf einen erhöhten Verbrauch des Neurotransmitters weist. Auch ein Anstieg des Dopamin-Metaboliten Homovanillinsäure nach dem Absetzen von Lithium weist auf eine Zunahme der Dopamin-Freisetzung bei abnehmender Lithium-Gewebekonzentration hin und läßt nach Aussage der Autoren die Folgerung zu, daß an dem neurochemischen Prozeß, der dem klinischen Rebound-Phänomen nach dem Absetzen von Lithium zugrundeliegen könnte, katecholaminerge Systeme beteiligt sind.

3.1.5 Faktoren, die das Rückfallrisiko beeinflussen

Weitgehend ungeklärt ist bisher, ob anhand bestimmter Merkmale eines Patienten eine Prädiktion des Rückfallrisikos möglich ist. Eine Reihe von Faktoren ist mit z.T. sehr widersprüchlichen Resultaten diskutiert worden.

3.1.5.1 Alter der Patienten

Unterschiedliche Angaben liegen vor zu der Frage, wie das Alter des Patienten sein Rückfallrisiko beeinflusst. Zunächst ist festzuhalten, daß die therapeutische und prophylaktische Wirkung des Lithium unabhängig vom Alter der behandelten Patienten zu sein scheint. Auch das Risiko eines Patienten, nach dem Absetzen von Lithium einen psychotischen Rückfall zu erleiden, ist nach den vorliegenden Studien unabhängig vom Alter des Patienten.

Von Bedeutung ist aber in diesem Zusammenhang, daß einige Autoren unterschiedliche Krankheitsverläufe (Spontanverläufe unbehandelter Patienten) in Abhängigkeit vom Alter der Patienten bei Beginn der Erkrankung feststellten. So fanden ZIS et al. (729), daß Patienten, die erstmals in einem Alter von weniger als 30 Jahren an einer affektiven Psychose erkrankten, ein Risiko von 25% hatten, innerhalb von zwei Jahren nach dem Krankheitsbeginn eine weitere psychotische Phase zu erleiden; bei den in einem Alter über 30 Jahre erstmals erkrankten Patienten lag dieses Risiko bei

50%. Eine genauere Aufteilung zeigte eine nahezu lineare Beziehung zwischen dem Alter bei Krankheitsbeginn und der Rückfallwahrscheinlichkeit (s. Abb. 6).

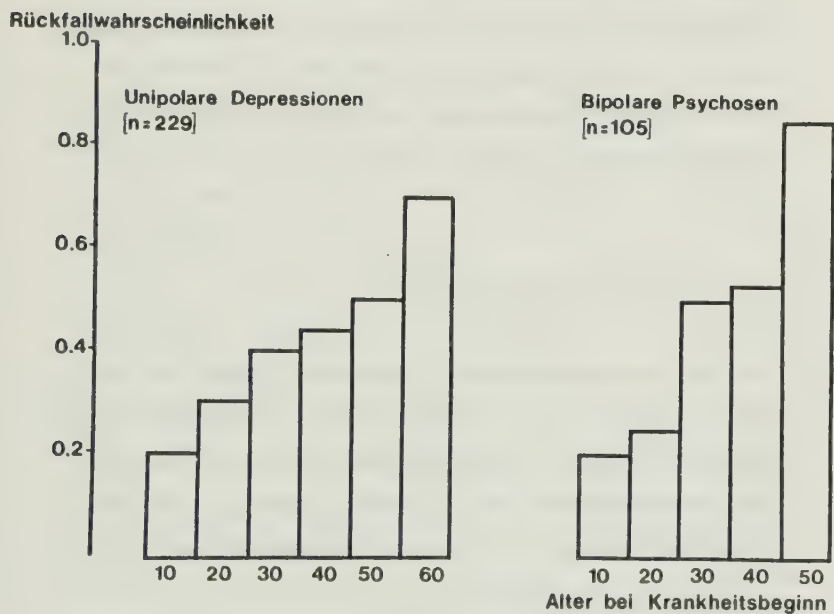


Abb. 6: Wahrscheinlichkeit, innerhalb von zwei Jahren einen psychotischen Rückfall zu erleiden, in Abhängigkeit vom Alter bei der Ersterkrankung (aus: 729)

Dagegen sahen DUNNER et al. (197) keine Beziehung zwischen dem Alter bei Krankheitsbeginn und dem Rückfallrisiko. Aus den vorliegenden Therapie- und Absetzstudien sind keine weiteren Daten zu dieser Fragestellung zu entnehmen.

Hinzuweisen ist in diesem Zusammenhang auf die Studie von GLASSNER & HALDIPUR (257), die bei jungen Patienten mit bipolaren Psychosen (Ersterkrankung vor dem 20. Lebensjahr) signifikant weniger der Erkrankung vorausgehende Streßfaktoren ("Life Events") identifizieren konnten als bei älteren Patienten. Die Autoren interpretieren diese Beobachtung als Beleg dafür, daß sich die früh auftretenden bipolaren Psychosen von den erst in höherem Lebensalter erstmals auftretenden ätiologisch und eventuell auch prognostisch unterscheiden.

3.1.5.2 Geschlecht der Patienten

Aus den bisher vorliegenden Lithium-Absetzstudien geht nicht hervor, ob Männer und Frauen nach dem Absetzen von Lithium das gleiche Risiko haben, einen psychotischen Rückfall zu erleiden. Allerdings fanden einige Studien, die die therapeutische Wirkung von Lithium prüften, eine deutliche Abhängigkeit dieser Wirkung vom Geschlecht der Patienten: so verglich PLATMAN (543) die Wirkung von Imipramin und von Lithium an insgesamt 133 Patienten mit affektiven, meist manisch-depressiven Psychosen. Während die therapeutische Wirkung von Imipramin bei Männern und Frauen

gleich war, protifierten die männlichen Patienten deutlich mehr von einer Lithium-Behandlung als die weiblichen; die Rückfallraten der Frauen waren unter einer Lithium-Therapie doppelt so hoch wie die der Männer.

WATERS et al. (689) verglich den klinischen Effekt von hohen (Lithium-Serumspiegeln zwischen 0.8 und 1.4 mmol/l) und niedrigen Lithium-Dosen (Serum-Spiegel von 0.3 bis 0.8 mmol/l) bei 29 Patienten, die mindestens zwei Jahre mit Lithium behandelt worden waren und während dieser Behandlung leichte, jedoch keine stationäre Behandlung erfordernden Stimmungsschwankungen gezeigt hatten (Teil-Responder). Bei den weiblichen Patienten ergab sich unter einer niedrigen Lithium-Dosis eine größere Rückfallhäufigkeit: 10 von 20 Frauen gegenüber 2 von 9 Männern erlitten einen psychotischen Rückfall.

Unklar ist, was dieser Geschlechtsdifferenz zugrunde liegt, ob also Lithium bei Männern besser wirksam ist (543) oder ob diese Differenz durch verschiedene Krankheitsverläufe entsteht. So fanden DUNNER et al. (197) bei unbehandelten weiblichen Patienten mit bipolaren Psychosen eine höhere Rückfallhäufigkeit als bei männlichen Patienten. Allerdings sahen diese Autoren bei der therapeutischen Wirkung von Lithium keinen Geschlechtsunterschied.

Aus den von PRIEN et al. (560) mitgeteilten Daten ergibt sich, daß bei den männlichen Patienten dieser Studie signifikant häufiger eine bipolare Psychose diagnostiziert worden war als eine monopolare Depression. 77% der Patienten mit einer bipolaren

Psychose waren in dieser Untersuchung Männer, wogegen in der Gruppe der unipolaren Patienten die Geschlechter gleichmäßig verteilt waren.

Es bleibt jedoch offen, ob es sich bei diesem Unterschied in der Prognose männlicher und weiblicher Patienten um ein methodisches Artefakt handelt, oder ob tatsächlich bei Männern z.B. eine größere Inzidenz an bipolaren Psychosen zu finden ist, die Erkrankung bei weiblichen Patienten mit bipolaren Psychosen dagegen häufiger eine schwerere Verlaufsform aufweist.

3.1.5.3 Psychopathologie und Krankheitsverlauf der Patienten

Die entscheidende Rolle in der Risiko-Abwägung bei einem Absetzversuch spielt der individuelle Krankheitsverlauf des Patienten. Dabei ist zunächst zu fragen, ob die verschiedenen mit Lithium behandelten Krankheitsgruppen (also unipolare Depressionen, manisch-depressive und schizoaffective Psychosen) ein vergleichbares Rückfallrisiko beinhalten. ANGST (24, 25) wies darauf hin, daß die bisherige Lithium-Forschung sich überwiegend mit dem Wirkungsnachweis befaßte und daß systematische Untersuchungen zur Indikationsstellung für eine Dauertherapie weitgehend fehlten. Dabei belegen deskriptive, klinische und genetische Daten die Theorie, daß es sich bei den phasischen Depressionen einerseits und den bipolaren Psychosen andererseits um separate Krankheiten handelt, für die dementsprechend getrennt Indikation und Wirksam-

keit einer Lithium-Prophylaxe zu prüfen ist (cf. 153, 194, 257, 388, 461, 463, 464, 465, 638).

Entgegen den Beobachtungen einiger Autoren, daß Lithium in der Prophylaxe von unipolaren und bipolaren Psychosen in gleichem Maße wirksam sei (cf. 39, 153), fanden andere Autoren eine bessere prophylaktische Wirkung bei Patienten mit bipolaren Psychosen (132, 149, 196) bzw. mit unipolaren Psychosen (27, 336).

Es muß aber gefragt werden, ob die bisher vorliegenden Studien, in denen meist diagnostisch gemischte Gruppen mit Lithium behandelt wurden, eine allgemeine Aussage über das Rückfallrisiko von Patienten der verschiedenen diagnostischen Gruppen zulassen. Besonders ANGST et al. (23, 26, 28; cf. 554) haben auf die unterschiedlichen Verlaufsformen von unipolaren, bipolaren sowie schizoaffektiven Psychosen hingewiesen.

Gemeinsam ist diesen Krankheiten danach, daß mit zunehmender Krankheitsdauer die Länge eines Zyklus (Krankheitsphase und freies Intervall) abnimmt, d.h. der Abstand zwischen zwei Phasen wird kleiner, die Phasenhäufigkeit pro Zeiteinheit nimmt zu. Dieser Prozeß ist vor allem bei den manisch-depressiven, etwas weniger auch bei den schizoaffektiven Psychosen sichtbar. Die unipolaren Depressionen haben nicht nur eine insgesamt geringere Phasenhäufigkeit, sondern zeigen auch eine langsamere Abnahme der Zyklusdauer, insgesamt also einen eher benignen Verlauf. Dies drückt sich auch in der hohen Rate von Spontanremissionen aus (nach ANGST (23) etwa 44%). Das bedeutet, daß das Rückfallrisiko eines an einer unipolaren Depression erkrankten Patienten nach

dem Absetzen von Lithium geringer ist als das eines Patienten mit einer manisch-depressiven oder einer schizoaffektiven Psychose. Die Literaturübersicht von KLERMAN (387) zeigt aber, daß bei unbehandelten Patienten mit unipolarer Depression in den verschiedenen Studien Rückfallraten von 27% bis zu 92% innerhalb eines Jahres nach der Indexphase beobachtet worden waren; im Mittel lag diese Häufigkeit bei 65%.

Mehr als diese allgemeinen diagnostischen Kriterien hat nach einigen Autoren der individuelle Krankheitsverlauf prognostische Bedeutung: nach GROF et al. (290), COPPEN et al. (132), SCHOU (606) und SVESTKA et al. (656) haben Patienten mit mehr als drei psychotischen Phasen ein höheres Rückfallrisiko nach dem Absetzen von Lithium als Patienten mit einer kürzeren Anamnese.

Offen ist dabei bisher, ob die Phasenfrequenz nach dem Absetzen von Lithium derjenigen vor der Lithium-Behandlung entspricht (cf. 613), oder ob der Prozeß der Verkürzung der Zyklusdauer auch während der Lithium-Behandlung fortschreitet. M.a.W.: es ist unklar, ob mit Lithium der phasenhafte Verlauf der Krankheit unterbrochen, oder nur die Manifestation der affektiven Schwankungen verhindert wird. Im letzteren Falle wäre nach dem Absetzen von Lithium eine im Vergleich zu der Zeit vor der Lithium-Therapie deutlich höhere jährliche Phasenhäufigkeit zu erwarten.

3.1.5.4 Lithium-Response

Ungeklärt ist auch die Frage, welche Rolle die Lithium-Response für das Rückfallrisiko bei einem Absetzversuch spielt. In der Absetzstudie von GREIL et al. (282; cf. 382, 383) wurde ein höheres Rückfallrisiko bei Patienten beobachtet, die unter der Lithium-Therapie deutliche Stimmungsschwankungen gezeigt hatten. Von den sieben Patienten dieser Studie, die zusätzlich zum Lithium noch weitere psychotrope Medikamente (Neuroleptika oder Antidepressiva) erhielten, erlitten nach dem Absetzen von Lithium sechs Patienten einen psychotischen Rückfall, von den 14 Patienten ohne zusätzliche Psychopharmaka (außer Tranquilizern) dagegen nur fünf. Die Beurteilung der Psychopathologie mit der Global Assessment Scale (GAS) ergab bereits vor dem Absetzen von Lithium einen Unterschied zwischen den Patienten, die nach dem Absetzen einen psychotischen Rückfall erlitten und denen, die psychopathologisch stabil blieben (GAS-Werte $73. \pm 9$ vs. 90 ± 8 , $p < 0.005$) (282). Patienten mit einer nur partiellen Remission der Erkrankung und mit fortbestehender Einschränkung der psychosozialen Funktionsfähigkeit während einer Lithium-Behandlung haben danach beim Absetzen von Lithium ein höheres Rückfallrisiko als Patienten mit guter Lithium-Response.

Entsprechende Beobachtungen berichtet AYD (34), der ein höheres Rückfallrisiko bei Patienten sah, bei denen hohe Lithium-Dosen bzw. hohe Lithium-Serumspiegel zur Kontrolle der affektiven Symptomatik erforderlich waren.

Es muß aber festgehalten werden, daß auch bei Patienten, bei denen Lithium wegen eines guten und anhaltenden therapeutischen Erfolges abgesetzt wurde, mit einer hohen Rückfallquote gerechnet werden muß (cf. 15, 39, 119).

3.1.5.5 Absetz-Modus und Lithium-Metabolismus

Unklar ist bisher, welche Rolle der Absetz-Modus (graduell/abrupt) und der Lithium-Metabolismus für das Rückfallrisiko nach dem Absetzen von Lithium spielt.

Die Höhe des Lithium-Serumspiegels scheint nicht direkt mit der therapeutischen Wirksamkeit korreliert zu sein. In neueren Untersuchungen fand sich, daß auch Lithium-Serumspiegel unterhalb der bisher für erforderlich gehaltenen Werte mit einer guten prophylaktischen Wirksamkeit verbunden sein können (136, 272, 335).

Auch das Dosierungsschema (regelmäßig über den Tag verteilte Dosisgabe oder Einmal-Dosierung) und die damit verbundenen mehr oder weniger ausgeprägten Schwankungen des Lithium-Serumspiegels scheinen keinen Einfluß auf die therapeutische Wirksamkeit zu haben (614).

Kontrovers wird in der vorliegenden Literatur diskutiert, ob ein graduelles Absetzen der Lithium-Dosis sinnvoll und erforderlich ist. In der ersten Auflage seiner weit verbreiteten Broschüre erklärte SCHOU (606) einen graduellen Entzug von Lithium als

nicht notwendig. Vor allem aber die Autoren, die unmittelbar nach dem Absetzen von Lithium gehäuft Rückfälle beobachtet hatten, empfehlen ein langsames Ausschleichen der Medikation (137, 282, 448). Dabei könnte es zweckmäßig sein, diesen Ausschleichprozeß über einen relativ langen Zeitraum durchzuführen: in der bereits zitierten Studie von WATERS et al. (689), in der die prophylaktische Wirkung von hohen und niedrigen Lithium-Dosen verglichen wurde, zeigten sich in den ersten zwei Monaten nach dem Umsetzen auf die niedrige Dosis psychotische Rückfälle v.a. bei den Patienten, bei denen der Lithium-Spiegel um mehr als 0.2 mmol/l abgesunken war. Da - wie erwähnt - eine prophylaktische Wirkung auch bei niedrigen Lithium-Serumspiegeln nachgewiesen wurde, muß gefragt werden, ob weniger die absolute Höhe des Lithium-Serumspiegels für das Rückfallrisiko von Bedeutung ist als die Geschwindigkeit, mit der der Lithium-Serumspiegel absinkt. Auch SCHOU empfiehlt daher seit der zweiten Auflage seiner Broschüre (609) eine langsame Reduktion der Lithium-Dosis.

In diesem Zusammenhang soll noch darauf hingewiesen werden, daß möglicherweise der interindividuell unterschiedliche Lithium-metabolismus mit der therapeutischen und prophylaktischen Effektivität korreliert ist. SERRY (619) studierte den Verlauf der Lithium-Ausscheidung bei manischen Patienten und sah bei den Patienten mit einer langsamen Lithium-Ausscheidung öfter eine gute therapeutische Wirkung von Lithium. Bei den Patienten dagegen, von denen Lithium schnell ausgeschieden wurde, konnte kein therapeutischer Effekt erzielt werden (cf. 273, 472). Diese Be-

obachtung konnte allerdings von STOKES et al. (648) nicht reproduziert werden.

3.1.5.6 Psychosoziale Faktoren

Angeichts der unbefriedigenden Resultate einer medikamentösen Langzeitbehandlung bei etwa 20-30% der Patienten untersuchten einige Autoren die Rolle psychosozialer Faktoren und psychotherapeutischer Interventionen für die Rückfallhäufigkeit von Patienten mit affektiven Psychosen.

GLASSNER & HALDIPUR (257) untersuchten die Frage, ob bei Patienten mit bipolaren Psychosen eine Beziehung zwischen streßartigen Lebensereignissen ("Life Events") und Krankheitsbeginn bzw. Krankheitsrezidiv besteht. Die Autoren fanden, daß Patienten mit früherem (vor Abschluß des 20. Lebensjahres) Krankheitsbeginn deutlich weniger Streß-Erfahrungen vor dem Beginn der Krankheit bzw. vor dem Beginn der letzten Krankheitsphase gemacht hatten als Patienten mit späterem Krankheitsbeginn: 64% der Patienten mit späterem Krankheitsbeginn hatten vor dem Ausbruch der Erkrankung, 61% vor der letzten Krankheitsphase ein Streß-Erlebnis gegenüber nur 23% der Patienten mit früherem Krankheitsbeginn. Die Autoren folgern, daß mit der diagnostischen Kategorie der bipolaren affektiven Psychose möglicherweise heterogene Krankheiten verbunden sind, wobei streßhafte Lebensereignisse bei Patienten mit späterem Krankheitsbeginn eventuell eine ätiologische Rolle spielen könnten.

PERRIS (533, 534, 535) sah ebenfalls einen deutlichen Zusammenhang zwischen "Life Events" und sowohl dem erstmaligen Auftreten depressiver Phasen wie auch dem Risiko depressiver Rückfälle.

Es scheint nach diesen Befunden, daß die Vulnerabilität eines Patienten gegenüber Streß-Erfahrungen mit Ausbruch und Rückfallhäufigkeit affektiver Erkrankungen assoziiert ist.

Ausgehend von der Vorstellung, daß solche streßhaften Lebensereignisse den Patienten jeweils in einem spezifischen psychosozialen Kontext treffen, untersuchten O'CONNELL et al. (508) den möglichen Zusammenhang zwischen der Langzeitprognose Lithium-behandelter Patienten mit bipolarer affektiver Psychose und ihrem "Social Support". Dieser "Social Support" wird hier verstanden als die soziale Integration des Patienten, die diesem - im Idealfall - kontinuierlich eine Möglichkeit zu personalem Kontakt gibt und die Chance bietet, negative "Life Events" und andere Streßerfahrungen aufzufangen. Die Autoren fanden einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Behandlungserfolg und der sozialen Integration der Patienten, ohne in diesem Rahmen allerdings qualitative Aspekte identifizieren zu können (wie es bei den Patienten mit schizophrenen Erkrankungen im Modell der "Expressed Emotion" versucht worden ist, s. Kap. 1.1.4.4.2).

Zuletzt soll hier noch auf eine Studie zur psychotherapeutischen Intervention bei Patienten mit affektiven Psychosen hingewiesen werden: SHAKIR et al. (622) führten mit 13 Patienten mit bipola-

rer affektiver Psychose, die "traditionell nicht als geeignete Kandidaten für eine Gruppenpsychotherapie angesehen werden" (622), über einen Zeitraum von zwei Jahren wöchentliche gruppenpsychotherapeutische Sitzungen durch. In diesen Sitzungen wurden Fragen der Erkrankung, der - während der gesamten Studiendauer weitergeführten - Lithium-Behandlung sowie soziale und persönliche Probleme thematisiert. Innerhalb dieser zwei Jahre wurden drei Patienten erneut stationär aufgenommen, im Mittel verbrachten die Patienten während der Studiendauer 3.3 Wochen in stationärer psychiatrischer Behandlung. In den zwei Jahren vor dem Beginn der Gruppenpsychotherapie mußten zehn Patienten hospitalisiert werden, im Mittel waren die Patienten 16.2 Wochen in stationärer Behandlung. Die Autoren folgern, daß die begleitende gruppenpsychotherapeutische Betreuung von Lithium-behandelten Patienten und besonders bei Patienten mit schlechter Compliance ein einfaches und effektives Mittel zur Reduzierung stationär behandlungsbedürftiger Rezidive sei.

Insgesamt zeigen die in diesem Kapitel dargestellten Überlegungen, daß das Ergebnis einer langfristigen Lithium-Behandlung und das Risiko, nach deren Beendigung einen psychotischen Rückfall zu erleiden, ein multidimensionaler Vorgang ist, in den klinische, neurophysiologische und psychosoziale Faktoren involviert sind.

3.2 KÖRPERLICHE ABSETZSYMPTOME

RIFKIN et al. (580) untersuchten 1975 erstmals die Frage, ob es nach dem Absetzen von Lithium zu körperlichen Störungen kommen könne, die als "Entzugssymptome" zu deuten wären. Sie ersetzten bei 12 über sechs Wochen mit Lithium behandelten Patienten Lithium abrupt durch Plazebo. Regelmäßige Beobachtungen während der Lithium-Behandlung und in den ersten Wochen nach dem Absetzen ergaben keine neuen körperlichen Symptome. Die Autoren folgerten: Es gibt keine körperlichen Absetz-Symptome nach dem abrupten Absetzen therapeutischer Lithium-Dosen, zumindest nicht nach etwa sechswöchiger Behandlung. Diese Feststellung war lange Zeit Konsens (119, 432, 466, 606, 611).

Der kasuistische Bericht von WILKINSON (700) hat aber zu einer erneuten Prüfung dieser Frage geführt: WILKINSON berichtet den Fall einer 58-jährigen Patientin, die zwei Wochen nach dem Absetzen von Lithium Unwohlsein äußerte, etwas verwirrt und ängstlich war, ohne aber Anzeichen einer beginnenden manischen oder depressiven Phase zu bieten. Unter Lithium verschwanden diese Symptome schnell wieder, so daß zehn Tage später ein zweiter Absetzversuch gemacht wurde. Nach zwei Tagen wurde die Patientin mit Bewußtseinsstörungen, Unruhe, emotionaler Labilität u.a. stationär aufgenommen und stabilisierte sich wiederum erst nach Verabreichung von Lithium.

Eine ähnliche Beobachtung machte YUCE (724) bei einer 43-jährigen

Patientin, die wegen rezidivierender hypomanischer Phasen mit Lithium behandelt worden war und unter dieser Behandlung bei Lithium-Serumspiegeln zwischen 0.5 und 1.0 mmol/l über sechs Jahre psychisch stabil gewesen war. Auf Wunsch der Patientin wurde die Lithiumdosis langsam reduziert. Vier Wochen nach Beginn der Absetzperiode mußte die Patientin mit einem akuten Verwirrheitszustand stationär aufgenommen werden. Die Patientin war unruhig, inkohärent, affektlabil und verwirrt mit kurzen klaren Intervallen. Nach erneuter Gabe von 900 mg Lithium pro Tag stabilisierte sich der Zustand der Patientin innerhalb einiger Wochen.

In der Absetzstudie von Greil et al. (282) traten bei sechs von den zehn Patienten, die nach dem Absetzen von Lithium keinen psychotischen Rückfall erlitten hatten, unspezifische Symptome wie Angst, Nervosität, Reizbarkeit, Schlafstörungen und gelegentlich gehobene Stimmung auf. Diese Symptome wurden einige Tage nach dem Absetzen erstmals beobachtet und blieben über ein bis zwei Wochen bestehen.

PESELOW (536) berichtete 1982 auf dem Meeting der American Psychiatric Association in Toronto von einer Studie, in der bei 22 über vier Monate bis zu fünf Jahren mit Lithium behandelten Patienten das Lithium abgesetzt wurde, z.T. mit Plazebo-Ersatz (bei 9 Patienten), z.T. offen. Bei 12 Patienten wurde Lithium abrupt abgesetzt, bei neun von diesen im Rahmen einer Doppelblindstudie. Es zeigten sich bei insgesamt fünf Patienten über

zwei bis drei Wochen anhaltende Symptome wie Lethargie, Schlafstörungen, Reizbarkeit, abdominelle Krämpfe, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. Diese Symptome waren etwa gleich verteilt unter den Patienten, bei denen Lithium abrupt bzw. graduell abgesetzt worden war.

KING & HULLIN (377) teilten vier Fälle mit, bei denen es zwei bis sechs Tage nach dem Absetzen von Lithium bzw. nach einer Dosis-Reduktion zu Angstattacken, Schlafstörungen, emotionaler Labilität oder Reizbarkeit gekommen war. Die Autoren berichten, daß fünf von zehn retrospektiv nach Entzugssymptomen befragten Patienten angaben, sie hätten innerhalb von einer Woche nach dem (selbständigen) Absetzen von Lithium Angstgefühle gehabt. Bei drei dieser Patienten bestanden die Angstsymptome über Monate weiter. Auf der anderen Seite aber äußerten etwa 30% der Patienten, sie hätten nach dem Absetzen von Lithium eine vermehrte emotionale Wahrnehmungsfähigkeit und ein besseres Konzentrationsvermögen gehabt.

In den vorliegenden Untersuchungen sind keine klaren Kriterien angegeben, die eine differentialdiagnostische Unterscheidung der psychopathologischen von körperlichen Absetz-Symptomen gestatten würden.

Der weitgehend unspezifische Charakter der körperlichen Absetz-Symptome läßt verschiedene Deutungen zu.

- Es könnte sich bei diesen Symptomen um echte körperliche "Entzugssymptome" handeln, denen eine durch das Absetzen von Lithium provozierte vegetative Dysregulation zugrunde liegen könnte.
- Die zweite Möglichkeit ist die Deutung der Absetz-Symptome als "psychische Entzugssymptome". Das Absetzen einer möglicherweise mehrere Jahre verabreichten Medikation könnte für einen Teil der Patienten einen Entzug von Sicherheit bedeuten und z.B. eine Angstsymptomatik provozieren. Andererseits traten auch in der Studie von GREIL et al. (282) bei von den Patienten unbemerktem Ersatz des Lithium durch Plazebo Absetzsymptome auf.
- Treten unmittelbar nach dem Absetzen von Lithium Symptome wie Angst, Unruhe, Schlafstörungen etc. auf, so muß auch an eine (möglicherweise subklinisch bleibende) Absetz-Psychose gedacht werden, als deren Vorläufer vegetative Störungen wie die genannten auftreten können. So läßt z.B. die von WILKINSON (700) mitgeteilte Kasuistik auch die Deutung zu, daß es sich bei der geschilderten Symptomatik um Anzeichen eines psychotischen Rückfalles gehandelt habe. In der Studie von LAPIERRE et al. (410) erlitt ein Patient, der fünf Tage nach dem Absetzen von Lithium

zunächst über schwere Schlafstörungen geklagt hatte, wenige Tage später einen psychotischen Rückfall mit zunächst depressiver, nach einigen Tagen dann manischer Symptomatik.

- Zuletzt ist auf die von KING & HULLIN (377) geäußerte Möglichkeit hinzuweisen, daß es sich bei Absetz-Symptomen wie Angst, Reizbarkeit, erhöhter emotionaler Reagibilität etc. um einen gewissermaßen physiologischen Regulationsmechanismus handeln könnte. Dieser Symptomatik liegt danach eine verstärkte intellektuelle und emotionale Reagibilität zugrunde, die insofern als Absetz-Symptomatik zu deuten ist, als durch das Absetzen von Lithium die zuvor langfristig reduzierten und stabilisierten emotionalen und intellektuellen Potenzen wieder freigesetzt werden.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel dieser Übersicht ist, aufgrund der vorliegenden Literatur

- das klinische Spektrum somatischer und psychopathologischer Absetz-Symptome nach dem Absetzen von Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium darzustellen und
- Risikofaktoren zu bestimmen, die das Auftreten von Absetz-Symptomen beeinflussen können.

Dadurch soll zunächst ermöglicht werden, bei psychopathologischen oder somatischen Symptomen, die nach dem Absetzen von Neuroleptika, Antidepressiva oder Lithium auftreten, eine differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen Symptomen der psychischen Grunderkrankung von durch das Absetzen der Psychopharmaka induzierten Symptomen zu treffen. Die Identifizierung von Risikofaktoren soll es ermöglichen, für einen konkreten Patienten prospektiv das Risiko von Absetz-Symptomen abzuschätzen.

Dabei sind die Möglichkeiten einer Literaturübersicht für die Beantwortung der genannten Fragen aus methodischen Gründen sehr begrenzt. Die Darstellung der klinischen Absetz-Symptome kann sich auf unterschiedlich große, z.T. kontrollierte Studien sowie auf eine Reihe von Einzelfallkasuistiken stützen. Diese Studien und Berichte gestatten aber zunächst nur, die mögliche Symptomatologie der Absetzphänomene zu beschreiben. Für eine Bestimmung der Häufigkeit einzelner Symptome wie auch für die Definition

von Risikofaktoren wären entweder große kontrollierte Studien mit einer hinreichenden Zahl von Patienten erforderlich oder aber eine größere Zahl von Studien, die nach einer vergleichbaren Methodik durchgeführt werden und daher eine gemeinsame Auswertung gestatten.

Die vorliegenden Untersuchungen allerdings weisen große Unterschiede in der Methodik (Studiendesign, Diagnostik, Rückfallkriterien, Medikation, etc.) und in der Ergebnisdarstellung auf und machen daher bei einer gemeinsamen Interpretation große Zurückhaltung notwendig.

In der klinischen Praxis kann eine Vielzahl von Gründen das Absetzen von Psychopharmaka notwendig machen. So muß z.B. beim Auftreten erheblicher Nebenwirkungen, bei interkurrenten Erkrankungen oder auch bei einem langfristig ohne Krankheitssymptome gebliebenen Patienten das Risiko einer Fortsetzung der medikamentösen Behandlung gegenüber dem Risiko eines Absetzens abgewogen werden.

Für die Bestimmung des Risikos beim Absetzen der Medikamente ist die zentrale Frage, mit welcher Wahrscheinlichkeit erneut Krankheitssymptome auftreten können (Rückfallrisiko). Hierbei sollte zwischen dem langfristigen Rückfallrisiko und dem Risiko unmittelbar nach dem Absetzen der Medikamente auftretender psychopathologischer Veränderungen (z.B. "Absetz-Psychosen") unterschieden werden.

Bei den vorliegenden Untersuchungen zum Absetzen von Neuroleptika liegt das Schwergewicht auf der Bestimmung der langfristigen

Rückfallwahrscheinlichkeit. Wird bei neuroleptisch behandelten schizophrenen Patienten die medikamentöse Behandlung unterbrochen, so muß bei ca. 30-60% der Patienten innerhalb von etwa 6 Monaten nach dem Absetzen der Neuroleptika mit einem erneuten Auftreten von Krankheitssymptomen gerechnet werden. Nach diesem Zeitpunkt besteht nur noch ein geringes Rückfallrisiko. Dabei scheinen nach den vorliegenden Untersuchungen männliche und jüngere Patienten, Patienten mit frühem Krankheitsbeginn, mit kürzerer Hospitalisationsdauer und einer höheren neuroleptischen Dosis einem größeren Risiko ausgesetzt zu sein. Dies gilt auch für Patienten, die während der neuroleptischen Behandlung eine nur unvollständige Remission der Erkrankung gezeigt hatten sowie für durch ihre Erkrankung stark beeinträchtigte Patienten. Keinen Einfluß auf das Rückfallrisiko hat offenbar die Dauer der neuroleptischen Behandlung und der pharmakologische Typ des abgesetzten Neuroleptikum.

Die genannten Faktoren (geringes Alter, kurze Hospitalisationsdauer, hohe Neuroleptika-Dosis) können zusammenfassend als Hinweis auf eine erhöhte Vulnerabilität des Patienten interpretiert werden. Das heißt: Patienten, bei denen keine therapeutische Beeinflussung des Krankheitsprozesses, sondern nur eine mehr oder weniger vollständige Suppression noch nicht chronifizierter Krankheitssymptome erreicht wurde, sind beim Absetzen der Neuroleptika einem erhöhten Rückfallrisiko ausgesetzt. Auf einen Zusammenhang zwischen der Vulnerabilität des Patienten und dem Rückfallrisiko weisen auch Untersuchungen zu psychosozialen Faktoren ("life events", "expressed emotion", soziotherapeutische

Interventionen) wie zur medikamentösen Provozierbarkeit psychotischer Symptome (z.B. durch Amphetamin) hin.

Noch unklar ist in der vorliegenden Literatur die Frage des kurzfristigen Rückfallrisikos bzw. die Möglichkeit einer durch das Absetzen selbst induzierten "Absetz-Psychose". Bisher liegen nur einzelne klinische Beobachtungen solcher wenige Tage nach dem Absetzen der Neuroleptika auftretenden psychischen Symptome vor. Es besteht aber die Möglichkeit, daß eine langfristige Behandlung mit Neuroleptika zu einer Sensitivitätsänderung zentraler Dopamin-Rezeptoren führt, welche sich nicht nur in den bekannten extrapyramidalen Bewegungsstörungen, sondern auch in einer als "Supersensitivitäts-Psychose" zu interpretierenden Absetz-Psychose äußern kann. Diese kann eventuell auch bei neuroleptisch behandelten Patienten ohne psychotischer Erkrankung auftreten.

Die Untersuchungen zum Rückfall- bzw. Rezidivrisiko nach dem Absetzen von Antidepressiva gestatten bisher keine eindeutige Einschätzung der langfristigen Rückfallwahrscheinlichkeit. In den vorliegenden Studien liegt die Häufigkeit depressiver Episoden innerhalb von 6 - 8 Monaten nach dem Absetzen der Antidepressiva zwischen 28% und 69%. Dabei scheint kein erhöhtes Risiko depressiver Rückfälle bzw. Rezidive in den ersten Wochen nach dem Absetzen der Medikamente zu bestehen.

Aus den bisher durchgeführten Untersuchungen können keine Angaben entnommen werden, welche Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit depressiver Rückfälle und Rezidive beeinflussen.

Besonders groß scheint die Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsrezidivs nach dem Absetzen von Lithium zu sein. In den länger-dauernden Studien (Therapiestudien) traten innerhalb von 3 Monaten bei bis zu 70%, innerhalb eines Jahres nach dem Absetzen des Lithium bis zu 100% der Patienten erneut Krankheitssymptome auf. Besonders Patienten mit bipolaren affektiven Psychosen, Patienten mit einer größeren Zahl von Krankheitsphasen sowie eventuell männliche Patienten und Patienten mit relativ spätem Krankheitsbeginn scheinen einem besonders großen Risiko nach dem Absetzen von Lithium ausgesetzt zu sein. Dies gilt eventuell auch für Patienten, die unter Lithium eine nur unzureichende Response gezeigt hatten.

Neben dem langfristigen Risiko besteht nach einer Reihe von Untersuchungen ein besonderes Risiko vor allem manischer, seltener auch depressiver Syndrome in den ersten 10 - 14 Tagen nach dem Absetzen von Lithium. Es scheint, daß hier vor allem Patienten mit nur unvollständiger Remission der Krankheitssymptome während der Lithiumbehandlung gefährdet sind. Eventuell kann ein langsames Reduzieren der Lithium-Dosis die Wahrscheinlichkeit solcher akut auftretenden Krankheitsphasen reduzieren. Unklar ist, welche Mechanismen für diese "Absetz-Psychosen" verantwortlich sind und ob es sich hierbei möglicherweise um einen spezifischen Lithium-Absetzeffekt (noradrenerger Rebound?) handelt.

Es ist vor allem differentialdiagnostisch wichtig, daß Symptomatik und Inzidenz der somatischen Absetz-Symptome erfaßt werden,

da auch bei sich langsam entwickelnden schizophrenen und affektiven Erkrankungen somatische Beschwerden zunächst im Vordergrund stehen können, denen gegenüber die durch das Absetzen von Psychopharmaka induzierten somatischen Beschwerden abgegrenzt werden müssen.

Nach dem Absetzen von Neuroleptika und Antidepressiva, selten auch nach dem Absetzen von Lithium kann eine Reihe eher unspezifischer Beschwerden (gastrointestinale Störungen, Schlafstörungen, Unruhe, Nervosität) auftreten, die ähnlich auch nach dem Absetzen anderer Medikamente (z.B. Benzodiazepine) beobachtet werden können.

Daneben gibt es weitere, für die einzelne Medikamentengruppe relativ spezifische Absetz-Symptome. Bei den Neuroleptika ist hier vor allem die Verstärkung bzw. das erstmalige Auftreten extrapyramidalmotorischer Bewegungsstörungen zu nennen (Parkinsonoid, Spätdyskinesien, Absetz-Dyskinesien bzw. "covert dyskinesia"). Nach dem Absetzen trizyklischer Antidepressiva wurde mehrfach ein Syndrom mit Angst und psychomotorischer Unruhe beobachtet. Diese Symptomatik kann sich bei einzelnen Patienten bis zu einem ausgeprägten manischen Syndrom bzw. zu einer Panikattacke verstärken. Selten wurden auch delirante Syndrome beobachtet.

Diese Absetz-Symptome zeigen meist nach maximal 2 - 3 Wochen eine spontane Remission. Sie scheinen häufiger bei weiblichen Patienten und nach längerer Behandlungsdauer aufzutreten, zeigen aber keine Abhängigkeit vom Alter oder vom Krankheitsverlauf des Patienten. Auch die Dosis der abgesetzten Antidepressiva hat offenbar keinen Einfluß auf Häufigkeit und Schweregrad der Absetz-

Symptome. Entscheidend ist der pharmakologische Typ des Antidepressivums: eine ausgeprägte anticholinerge Wirkungskomponente scheint häufiger zu deutlichen Absetz-Symptomen zu führen, möglicherweise über den Mechanismus eines "cholinergen Rebound".

Ein spezielles Problem stellen die Absetz-Symptome bei Neugeborenen dar, deren Mütter während der Schwangerschaft Antidepressiva eingenommen hatten. Bei diesen Neugeborenen können nach der Geburt z.T. erhebliche vegetative Störungen auftreten.

Nach dem Absetzen von Lithium treten nur selten somatische Absetz-Symptome auf. Gelegentlich kann es zu Unruhe, Angst und Verwirrheitszuständen kommen, deren Interpretation als "somatische" bzw. "psychopathologische" Absetz-Symptome im Einzelfall schwierig sein kann.

Über die Häufigkeit somatischer Absetz-Symptome kann aufgrund der vorliegenden Untersuchungen keine definitive Aussage gemacht werden. Insgesamt scheinen sie aber keineswegs selten zu sein und traten z.B. in einer Untersuchung nach dem Absetzen von Neuroleptika bei 85% der Patienten auf.

Die Therapie der somatischen Absetz-Symptome ist - falls notwendig - durch die erneute Verabreichung des zuvor abgesetzten Medikaments möglich. Wichtiger ist aber nach Aussage vieler Autoren, daß eine Verhütung oder zumindest eine Abschwächung der Absetz-Symptome durch langsames Reduzieren der Dosis möglich ist.

Es muß zuletzt darauf hingewiesen werden, daß die vorliegende

Literaturübersicht sich ausschließlich mit dem Absetzen einzelner Substanzen befaßt. Die in der klinischen Praxis häufigen Medikamentenkombinationen können möglicherweise zu von der beschriebenen Symptomatik abweichenden Absetz-Symptomen führen.

L i t e r a t u r

- (1) ABENSON, M.H. (1969):
Drug withdrawal in male and female chronic schizophrenics
Brit. J. Psychiatry 115: 961 - 962
- (2) ABOU - SALEH, M.T. (1981):
Prediction of response to lithium prophylaxis in manic
depressive illness. Brit. J. Psychiatry 139: 250
- (3) ABOU - SALEH, M.T., COPPEN, A. (1983 A):
Subjective side - effects of amitriptyline and lithium
in affective disorders. Brit. J. Psychiatry 142: 391 - 397
- (4) ABOU - SALEH, M.T., COPPEN, A. (1983 B):
Classification of depression and response to anti-
depressive therapies. Brit. J. Psychiatry 143: 601 - 603
- (5) ACKENHEIL, M., BARTL, S. FISCHER, B., MÜLLER, F., WÖRNER,
I., MATUSSEK, N. (1980):
Hormonelle Untersuchungen nach langjähriger Neuroleptika-
behandlung. Arzneim.- Forsch. / Drug Res. 30: 1205 - 1206
- (6) ADELSON, D., EPSTEIN, L.J. (1962):
A study of phenothiazines with male and female
chronically ill schizophrenic patients. J. Nerv. Ment.
Dis. 134: 543 - 554
- (7) AGBAYEWA, M.O. (1981):
Symptoms of withdrawal from tricyclic antidepressants
(letter). Can. Med. Assoc. J. 125: 420 - 422
- (8) AHLFORS, U.G., BAASTRUP, P.C., DENCKER, S.J., ELGEN, K.,
LINGJAERDE, O., PEDERSEN, V., SCHOU, M., AASKOVEN, O.
(1981):
Flupenthixol decanoate in recurrent manic - depressive
illness. A comparison with lithium. Acta Psychiatr.
Scand. 64: 226 - 237
- (9) AHLUWALIA, P., SINGHAL, R.L. (1982):
Effect of lithium treatment and withdrawal on uptake of
noradrenaline into rat brain synaptosomes: A kinetic
study. Prog. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiatry 6:
339 - 342

- (10) AHLUWALIA, P., SINGHAL, R.L. (1984):
Comparison of the changes in central catecholamine systems following short- and long-term lithium treatment and the consequences of lithium withdrawal. *Neuropsychobiology* 12: 217 - 223
- (11) AHLUWALIA, P., GREWAAL, D.S., SINGHAL, R.L. (1981):
Brain GABAergic and dopaminergic systems following lithium treatment and withdrawal. *Progr. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiatry* 5: 527 - 530
- (12) AKINDELE, M.O., EVANS, J.I., OSWALD, I. (1970):
Mono - amine oxidase inhibitors, sleep and mood. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 29: 47 - 56
- (13) AKISHAL, H.S., ROSENTHAL, R.H., ROSENTHAL, T.L., KASHGARIAN, M., KHANI, M.K., PUZANTIAN, V.R. (1979):
Differentiation of primary affective illness from situational, symptomatic, and secondary depressions. *Arch. Gen. Psychiatry* 36: 635 - 643
- (14) ALBUS, M., ACKENHEIL, M., MÜLLER - SPAHN, F., NABER, D., WELTER, D. (1985):
Do norepinephrine serum levels predict the effects of neuroleptic withdrawal on psychopathology? *Pharmacopsychiat.* 18: 67 - 68
- (15) ALEXANDER, P.E., VAN KAMMEN, D.P., BUNNEY, W.E. (1979):
Antipsychotic effects of lithium in schizophrenia. *Amer. J. Psychiatry* 136: 283 - 287
- (16) ALPHS, L., DAVIS, J.M. (1982):
Noncatecholaminergic treatments of tardive dyskinesia. *J. Clin. Psychopharmacol* 2: 380 - 385
- (17) American Psychiatric Association (1980):
DSM III: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington DC (American Psychiatric Association), 3. Aufl.
- (18) AMSTERDAM, J.D., BRUNSWICK, D.J., POTTER, L., WINOKUR, A., RICKELS, K. (1985):
Desipramine and 2 - hydroxydesipramine plasma levels in endogenous depressed patients. Lack of correlation with therapeutic response. *Arch. Gen. Psychiatry* 42: 361 - 364

- (19) ANAND, V.S. (1985):
Clomipramine - induced galactorrhea and amenorrhea.
Brit. J. Psychiatry 147: 87 - 88
- (20) ANDERSEN, H., KRISTIANSEN, E.S. (1959):
Tofranil - treatment of endogenous depressions.
Acta Psychiat. Neurol. Scand. 34: 387 - 397
- (21) ANDREWS, P., HALL, J.N., SNAITH, R.P. (1976):
A controlled trial of phenothiazine withdrawal in
chronic schizophrenic patients. Brit. J. Psychiatry 128:
451 - 455
- (22) ANGRIST, B., PESELOW, E., RUBINSTEIN, M., WOLKIN, A.,
ROTROSEN, J. (1985):
Amphetamine response and relapse risk after depot
neuroleptic discontinuation. Psychopharmacology 85:
277 - 283
- (23) ANGST, J. (1981 A):
Verlauf unipolar depressiver, bipolar manisch -
depressiver und schizo - affektiver Erkrankungen und
Psychosen. Ergebnisse einer prospektiven Studie.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 48: 3 - 30
- (24) ANGST, J. (1981 B):
Ungelöste Probleme bei der Indikationsstellung zur
Lithiumprophylaxe affektiver und schizoaffektiver
Erkrankungen. Bibliotheca Psychiat. 161: 32 - 44
- (25) ANGST, J. (1981 C):
Clinical indications for a prophylactic treatment of
depression. Adv. Biol. Psychiat. 7: 218 - 229
- (26) ANGST, J., DITTRICH, A., GROF, P. (1969):
Course of endogenous affective psychoses and its
modification by prophylactic administration of
imipramine and lithium. Int. Pharmacopsychiatry 2:
1 - 11
- (27) ANGST, J., WEISS, P., GROF, P. (1970):
Lithium prophylaxis in recurrent affective disorders.
Brit. J. Psychiatry 116: 604 - 614

- (28) ANGST, J., FELDER, W., LOHMEYER, B. (1980):
Course of schizoaffective psychoses: Results of a
followup study. Schizophr. Bull. 6: 579 - 585
- (29) ANTHONY, W.A., COHEN, M.R., COHEN, B.F. (1984):
Psychiatric rehabilitation. in: J.A. TALBOTT (ed.),
The chronic mental patient. Five years later, Orlando
(Grune & Stratton), S. 137 - 157
- (30) ASAKURA, M., TSUKAMOTO, T., HASEGAWA, K. (1982):
Modulation of rat brain alpha 2 - and beta - adrenergic
receptor sensitivity following long - term treatment
with antidepressants. Brain. Res. 235: 192 - 197
- (31) ASBERG, M. (1976):
Treatment of depression with tricyclic drugs. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects. Pharmacopsychiat. 9:
18 - 26
- (32) AUBERGER, S., GREIL, W., RATHER, E. (1985):
Tiapride in the treatment of tardive dyskinesia.
Pharmacopsychiat. 18: 61 - 62
- (33) AYD, F.J. (1970):
Prevention of recurrence (maintenance therapy). in: A.
DIMASCIO, R.I. SHADER (eds.), Clinical handbook of
psychopharmacology, New York (J. Aronson), S. 297 - 310
- (34) AYD, F.J. (1981):
Lithium holidays. Int. Drug Ther. Newsl. 16: 17 - 19
- (35) AYD, F.J. (1982 A):
Lithium mania and lithium responders. Int. Drug Ther.
Newsl. 17: 13 - 15
- (36) AYD, F.J. (1982 B):
Psychotropic drugs and female sexual dysfunction. Int.
Drug Ther. Newsl. 17: 37 - 39
- (37) AYD, F.J. (1984):
Antidepressant withdrawal reactions. Int. Drug Ther.
Newsl. 19: 23 - 24

- (38) AYD, F.J. (1985):
Neuroleptic use during pregnancy: A reappraisal. Int.
Drug Ther. News1. 20: 5 - 6

- (39) BAASTRUP, P.C., SCHOU, M. (1967):
Lithium as a prophylactic agent. Its effects against
recurrent depressions and manic - depressive psychosis.
Arch. Gen. Psychiatry 16: 162 - 172

- (40) BAASTRUP, D.C., POULSEN, J.C., SCHOU, M., THOMSEN, K.,
AMDISEN, A. (1970):
Prophylactic lithium: Double blind discontinuation in
manic - depressive and recurrent - depressive disorders.
Lancet 2, 326 - 330

- (41) BALDESSARINI, R.J. (1980):
Drugs and the treatment of psychiatric disorders.
in: A. GOODMAN - GILMAN, L.S. GOODMAN, A. GILMAN (eds.),
The pharmacological basis of therapeutics, New York -
Toronto - London (Macmillan), S. 391 - 447

- (42) BALDESSARINI, R.J. (1984):
Treatment of depression by altering monoamine
metabolism: Precursors and metabolic inhibitors.
Psychopharmacol. Bull. 20: 224 - 239

- (43) BALIS, G.U. (1982):
Criterion value of atypical drug responses in the
diagnosis of atypical psychiatric disorders.
J. Nerv. Ment. Dis. 170: 737 - 743

- (44) BANERJEE, S.P., KUNG, L.S., RIGGI, S.J., CHANDA, S.K.
(1977):
Development of β - adrenergic receptor subsensitivity
by antidepressants. Nature 268: 455 - 456

- (44a) BARNES, T.R.E., BRAUDE, W.M. (1985):
Akathisia variants and tardive dyskinesia. Arch. Gen.
Psychiatry 42: 874 - 878

- (45) BARO, F., BRUGMANS, J., DOM, R., VAN LOMMEL, R. (1970):
Maintenance therapy of chronic psychotic patients with a
weekly oral dose of R 16341. J. Clin. Pharmacol. 10:
330 - 341

- (46) BARTELS, M., RIFFEL, B., STÖHR, M. (1982):
Tardive Dystonie: Eine seltene Nebenwirkung nach Neuroleptika - Langzeitbehandlung. Nervenarzt 53: 674 - 676
- (47) BATTEGAY, R. (1966 A):
Entziehungserscheinungen nach abruptem Absetzen von Neuroleptika als Kriterien zu ihrer Differenzierung. Nervenarzt 37: 552 - 556
- (48) BATTEGAY, R. (1966 B):
Drug dependence as a criterion for differentiation of psychotropic drugs. Compr. Psychiatry 7: 501 - 509
- (49) BAUER, D., GAERTNER, H.J. (1983):
Wirkungen der Neuroleptika auf die Leberfunktion, das blutbildende System, den Blutdruck und die Temperaturregulation. Ein Vergleich zwischen Clozapin, Perazin und Haloperidol anhand von Krankenblattauswertungen. Pharmacopsychiat. 16: 23 - 29
- (50) BAXTER, L.R. (1984):
Reversibility of MAO inhibition (letter). J. Clin. Psychiatry 45: 234
- (51) BEARD, J.H., MALAMUD, T.L., ROSSMAN, E. (1978):
Psychiatric rehabilitation and long - term rehospitalization rates: The findings of two research studies. Schizophr. Bull. 4: 622 - 635
- (52) BECH, P., VENDSBORG, P.B., RAFAELSEN, O.J. (1976):
Lithium maintenance treatment: Its role in the daily routine. Acta Psychiatr. Scand. 53: 70 - 81
- (53) BECKMANN, H., GOODWIN, F.K. (1975):
Antidepressant response to tricyclics and urinary MHPG in unipolar patients. Clinical response to imipramine or amitriptyline. Arch. Gen. Psychiatry 32: 17 - 21
- (54) BECKMANN, H., GOODWIN, F.K. (1980):
Urinary MHPG in subgroups of depressed patients and normal controls. Neuropsychobiology 6: 91 - 100 (55)
- (55) BEN - BARAK, Y., DUDAI, Y. (1980):
Scopolamine induces an increase in muscarinic receptor level in rat hippocampus. Brain Res. 193: 309 - 313

- (56) BENCKERT, O., HIPPIUS, H. (1980):
Psychiatrische Pharmakotherapie. Ein Grundriß für Ärzte
und Studenten. Berlin - Heidelberg - New York (Springer),
3. Aufl.
- (57) BEN MUSA, A., SMITH, C.S. (1979):
Neonatal effects of maternal clomipramine therapy
(letter). Arch. Dis. Child 54: 405
- (58) BERKEN, G.H., WEINSTEIN, D.O., STERN, W.C. (1984):
Weight gain. A side - effect of tricyclic anti-
depressants. J. Affective Dis. 7: 133 - 138
- (59) BERNARDI, M.M., DE SOUZA, H., PALERMO - NETO, J. (1981):
Effects of single and long - term haloperidol
administration on open field behaviour of rats.
Life Sciences 34: 873 - 879
- (60) BERNARDI, M.M., PALERMO - NETO, J. (1984):
Effects of apomorphine administration on rearing
activity of control and experimental rats withdrawn
from long - term haloperidol treatment.
Gen. Pharmacology 15: 363 - 365
- (61) BHARGAVA, H.N. (1984):
Enhanced striatal 3H - spiroperidol binding induced by
chronic haloperidol treatment inhibited by peptides
administered during the withdrawal phase.
Life Sciences 34: 873 - 879
- (62) BIALOS, D., GILLER, E., JATLOW, P., DOCHERTY, J.,
HARKNESS, L. (1982):
Recurrence of depression after discontinuation of long -
term amitriptyline treatment. Amer. J. Psychiatry 139:
325 - 329
- (63) BIEDERMAN, J., LERNER, Y., BELMAKER, R.H. (1979):
Combination of lithium carbonate and haloperidol in
schizo-affective disorder. A controlled study.
Arch. Gen. Psychiatry 36: 327 - 333
- (64) BIGGER, J.T., KANTOR, S.J., GLASSMAN, A.H., PEREL, J.M.
(1978):
Cardiovascular effects of tricyclic antidepressant
drugs. in: M. A. LIPTON, A. DIMASCIO, K.F. KILLAM (eds.),
Psychopharmacology: A generation of progress. New York
(Raven Press), S. 1033 - 1046

- (65) BIRLEY, J.L.T., BROWN, G.W. (1970):
Crises and life changes preceding the onset or relapse
of acute schizophrenia: Clinical aspects. Brit. J.
Psychiatry 116: 327 - 333
- (66) BIRMAHER, B., LERER, B., BELMAKER, R.H. (1982):
Lithium does not prevent ECS - induced decreases in α -
adrenergic receptors. Psychopharmacology 78: 190 - 191
- (67) BISHOP, M.P., GALLANT, D.M., NESSELHOF, W., SPREHE, D.J.
(1964):
A controlled evaluation of butaperazine in chronic
schizophrenic patients. Dis. Nerv. Syst. 25: 674 - 683
- (68) BLACKBURN, H., ALLEN, J.L. (1961):
Behavioral effects of interrupting and resuming
tranquilizing medication among schizophrenics.
J. Nerv. Ment. Dis. 133: 303 - 308
- (69) BLACKWELL, B., STEFOPOULOS, A., ENDERS, P., KUZMA, R.,
ADOLPHE, A. (1978):
Anticholinergic activity of two tricyclic anti-
depressants. Amer. J. Psychiatry 135: 722 - 724
- (70) BLEULER, M. (1983):
Lehrbuch der Psychiatrie
Berlin - Heidelberg - New York (Springer), 15. Aufl.
- (71) BÖNING, J. (1982):
Zentralmotorische und extrapyramidale Nebenwirkungen
unter Therapie mit Antidepressiva. Fortschr. Neurol.
Psychiat. 50: 35 - 47
- (72) BOISVERT, D., CHOUINARD, G. (1981):
Rebound cardiac arrhythmia after withdrawal from imipra-
mine: A case report. Amer. J. Psychiatry 138: 985 - 986
- (73) Boston Collaborative Drug Surveillance Program (1972):
Adverse reactions to the tricyclic - antidepressant
drugs. Lancet 1, 529 - 531
- (74) BRADWEIN, J., JONES, B.D., ANNABLE, L. (1982)
Response of therapeutic rebound upon antidepressant
withdrawal. 135 th Meeting of the American Psych-
iatric Association, Washington DC

- (75) BRANCHEY, M.H., CHARLES, J., SIMPSON, G. (1976):
Extrapyramidal side effects in lithium maintenance
therapy. *Amer. J. Psychiatry* 133: 444 - 445
- (76) BRANCHEY, M.H., BRANCHEY, L.B., RICHARDSON, M.A. (1981):
Effects of gradual decrease and discontinuation of
neuroleptics on clinical condition and tardive dys-
kinesia. *Psychopharmacol. Bull.* 17: 118 - 120
- (77) BREUNING, S.E., DAVIS, V.J., MATSON, J.L., FERGUSON,
D.G. (1982):
Effects of thioridazine and withdrawal dyskinesias on
workshop performance of mentally retarded young adults.
Amer. J. Psychiatry 139: 1447 - 1454
- (78) BROOKS, G.W. (1959):
Withdrawal from neuroleptic drugs. *Amer. J. Psychiatry*
115: 931 - 932
- (79) BROOKS, G.W., WEAVER, L.A. (1961):
Some relations between psychiatric and psychomotor
changes associated with tranquilizing medication.
Compr. Psychiatry 2: 203 - 210
- (80) BROOKS, S.C., LESSIN, B.E. (1983)
Treatment of resistant lithium - induced nephrogenic
diabetes insipidus and schizoaffective psychosis with
carbamazepine. *Amer. J. Psychiatry* 140: 1077 - 1078
- (81) BROWN, G.M., STANCER, H.C., MOLDOFSKY, H., HARMAN, J.,
MURPHY, J.T., GUPTA, R.N. (1978):
Withdrawal from long - term high - dose desipramine
therapy: Clinical and biological changes. *Arch. Gen.*
Psychiatry 35: 1261 - 1264
- (82) BROWN, G.W., BIRLEY, J.L.T. (1968):
Crises and life changes and the onset of schizophrenia.
J. of Health and Social Behaviour 9: 203 - 214
- (83) BROWN, G.W., BIRLEY, J.L.T., WING, J.K. (1972):
Influence of family life on the course of schizophrenic
disorders: A replication. *Brit. J. Psychiatry* 121: 241 -
258

- (84) BROWN, W.A., LAUGHREN, T. (1981):
Low serum prolactin and early relapse following
neuroleptic withdrawal. *Amer. J. Psychiatry* 138: 237 -
239
- (85) BUNNEY, W.E. (Moderator)(1977):
The switch process in manic - depressive psychosis.
Ann. Intern. Med. 87: 319 - 335
- (86) BUNNEY, W.E., MURPHY, D.L., GOODWIN, F.K. (1970):
The switch process from depression to mania: Relation-
ship to drugs which alter brain amines. *Lancet* 1, 1022 -
1027
- (87) BUNNEY, W.E., MURPHY, D.L., GOODWIN, F.K., BORGE, G.F.
(1972):
The "switch process" in manic - depressive illness: I. A
systematic study of sequential behavioral change. *Arch.
Gen. Psychiatry* 27: 295 - 302
- (88) BURCH, E.A. (1984):
Amoxapine side effects: An update. *Int. Drug Ther. Newsl.*
19: 21 - 23. 27 - 28
- (89) BURNETT, G.B., LITTLE, S.R.C.J., GRAHAM, N., FORREST,
A.D. (1975):
The assessment of thiothixene in chronic schizophrenia.
A double - blind controlled trial. *Dis. Nerv. Syst.* 36:
625 - 629
- (90) BURNETT, G.B., HOLLAND, P.J. (1985):
Imipramine: Withdrawal and urticaria (letter). *South
Med. J.* 78: 71 - 72
- (91) BURT, D.R., CREESE, I., SNYDER, S.H. (1977):
Antischizophrenia drugs: Chronic treatment elevates
dopamine receptor binding in brain. *Science* 196: 326 -
328
- (92) CAFFEY, E.M., FORREST, I.S., FRANK, T.V., KLETT, C.J.
(1963):
Phenothiazine excretion in chronic schizophrenics.
Amer. J. Psychiatry 120: 578 - 582

- (93) CAFFEY, E.M., DIAMOND, L.S., FRANK, T.V., GRASBERGER, J.C., HERMAN, L., KLETT, C.J., ROTHSTEIN, C. (1964): Discontinuation or reduction of chemotherapy in chronic schizophrenics. *J. Chron. Dis.* 17: 347 - 358
- (94) CALIL, H.M., RODRIGUES, F.C. (1984): Does lithium prevent the development of dopamine receptor supersensitivity? Behavioural studies. in: G.U. CORSINI (ed.), *Current trends in lithium and rubidium therapy*, Lancaster - Boston - The Hague - Dordrecht (MTP Press), S. 77 - 92
- (95) CAPSTICK, N. (1980): Long - term fluphenazine decanoate maintenance requirements of chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 61: 256 - 262
- (96) CARLSSON, A. (1978): Mechanism of action of neuroleptic drugs. in: M.A. LIPTON, A. DIMASCIO, K.F. KILLAM (eds.), *Psychopharmacology: A generation of progress*, New York (Raven Press), S. 1057 - 2070
- (97) CARLSSON, A. (1984): Current theories on the mode of action of antidepressant drugs. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 39: 213 - 221
- (98) CARPENTER, W.T., HEINRICHS, D.W. (1983): Early intervention, time limited, targeted pharmacotherapy of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 9: 533 - 542
- (99) CARPENTER, W.T., REY, A.C., STEVENS, J.H. (1980): Covert dyskinesia in ambulatory schizophrenics. *Lancet* 2, 212 - 213
- (100) CARPENTER, W.T., STEPHENS, J.H., REY, A.C., HANLON, T.E., HEINRICHS, D.W. (1982): Early intervention vs. continuous pharmacotherapy of schizophrenia. *Psychopharm. Bull.* 18: 21 - 23
- (101) CARTER, G. (1983): The abrupt withdrawal of antiparkinsonian drugs in mentally handicapped patients. *Brit. J. Psychiatry* 142: 166 - 168

- (102) CASSANO, G.B., PLACIDI, G.F. (1984):
The long - term course of unipolar depressions: Implications for antidepressant treatments. in: K. KRYSPIN - EXNER, H. HINTERHUBER, H. SCHUBERT (eds.), *Langzeittherapie psychiatrischer Erkrankungen*, Stuttgart - New York (Schattauer), S. 17 - 31
- (103) CATON, C.L.M., SHOWLONG, K.P., FLEISS, J.L., BARROW, S., GOLDSTEIN, J.M. (1985):
Rehospitalization in chronic schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 173: 139 - 148
- (104) CAZZULLO, C.L., SACCHETTI, E. (1984):
Critical issues in the evaluation of long - term lithium treatment. In: G.U. CORSINI (ed.), *Current trends in lithium and rubidium therapy*, Lancaster - Boston - The Hague - Dordrecht (MTP Press), S. 95 - 110
- (105) CHARNEY, D.S., HENINGER, G.R. (1985):
Noradrenergic function and the mechanism of action of antianxiety treatment. II. The effect of long - term imipramine treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 42: 473 - 481
- (106) CHARNEY, D.S., MENKES, D.B., HENINGER, G.R. (1981 A):
Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 38: 1160 - 1180
- (107) CHARNEY, D.S., HENINGER, G.R., STERNBERG, D.E., REDMOND, D.E., LECKMAN, J.F., MAAS, J.W., ROTH, R.H. (1981 B):
Presynaptic adrenergic receptor sensitivity in depression. The effect of long - term desipramine treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 38: 1334 - 1340
- (108) CHARNEY, D.S., HENINGER, G.R., STERNBERG, D.E., ROTH, R.H. (1981 C):
Plasma MHPG in depression: Effects of acute and chronic desipramine treatment. *Psychiatry Res.* 5: 217 - 229
- (109) CHARNEY, D.S., HENINGER, G.R., STERNBERG, D.E., LANDIS, H. (1982):
Abrupt discontinuation of tricyclic antidepressant drugs: Evidence for noradrenergic hyperactivity. *Brit. J. Psychiatry* 141: 377 - 386

- (110) CHARNEY, D.S., HENINGER, G.R., STERNBERG, D.E. (1983):
Alpha - 2 adrenergic receptor sensitivity and the
mechanism of action of antidepressant therapy. The
effect of long - term amitriptyline treatment.
Brit. J. Psychiatry 142: 265 - 275
- (111) CHEN, C.-N. (1979):
Sleep, depression, and antidepressants. Brit. J.
Psychiatry 135: 385 - 402
- (112) CHEUNG, H.K. (1981):
Schizophrenics fully remitted on neuroleptics for 3 - 5
years. To stop or continue drugs? Brit. J. Psychiatry
138: 490 - 494
- (113) CHOUINARD, G. (1982):
Neuroleptic - induced supersensitivity psychosis.
Meeting of the American Psychiatric Association, Toronto
(Tonbandnachschrift)
- (114) CHOUINARD, G., JONES, B.D. (1980):
Neuroleptic - induced supersensitivity psychosis:
Clinical and pharmacologic characteristics.
Amer. J. Psychiatry 137: 16 - 21
- (115) CHOUINARD, G., JONES, B.D. (1982):
Neuroleptic - induced supersensitivity psychosis, the
"hump course", and tardive dyskinesia. J. Clin.
Psychopharmacol. 3: 143 - 144
- (116) CHOUINARD, G., JONES, B.D., ANNABLE, L. (1978):
Neuroleptic - induced supersensitivity psychosis. Amer.
J. Psychiatry 135: 1409 - 1410
- (117) CHOUINARD, G., BRADWEJN, J., ANNABLE, L., JONES, B.D.,
ROSS - CHOUINARD, A. (1984):
Withdrawal symptoms after long - term treatment with low
potency neuroleptics. J. Clin. Psychiatry 45: 500 - 502
- (118) CHRISTENSEN, A.V., MOELLER NIELSEN, I. (1979):
Dopaminergic supersensitivity: Influence of dopamine
agonists, cholinergics, anticholinergics, and drugs used
for the treatment of tardive dyskinesia.
Psychopharmacology 62: 111 - 116

- (119) CHRISTODOULOU, G.N., LYKOURAS, E.P. (1982):
Abrupt lithium discontinuation in manic - depressive patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 65: 310 - 314
- (120) CIOMPI, L. (1980):
Catamnestic long - term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophr. Bull.* 6: 606 - 618
- (121) CIOMPI, L. (1984):
Is there really a schizophrenia? The long - term course of psychotic phenomena. *Brit. J. Psychiatry* 145: 636 - 640
- (122) CLARK, M.L., RAY, T.S., PAREDES, A., COSTILOE, J.P., CHAPPELL, J.S., HAGANS, J.A., WOLF, S. (1961):
Chlorpromazine in chronic schizophrenic women: I. Experimental design and effects at maximum point of treatment. *Psychopharmacologia* 2: 107 - 136
- (123) CLARK, M.L., RAY, T.S., RAGLAND, R.E. (1963):
Chlorpromazine in chronic schizophrenic women: Rate of onset and rate of dissipation of drug effects. *Psychosomatic Med.* 25: 212 - 217
- (124) CLARK, M.L., HUBER, W.K., HILL, D., WOOD, F., COSTILOE, J.P. (1975):
Pimozide in chronic schizophrenic outpatients. *Dis. Nerv. Syst.* 36: 137 - 141
- (125) CLONINGER, C.R., MARTIN, R.L., GUZE, S.B., CLAYTON, P.J. (1985):
Diagnosis and prognosis in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 42: 15 - 25
- (126) COHEN, B.M., BALDESSARINI, R.J. (1985):
Tolerance to therapeutic effects of antidepressants. *Amer. J. Psychiatry* 142: 489 - 490
- (127) COHEN, B.M., HARRIS, P.Q., ALTESMAN, R.I., COLE, J.O. (1982):
Amoxapine: Neuroleptic as well as antidepressant? *Amer. J. Psychiatry* 139: 1165 - 1167

- (128) COHEN, W.J., COHEN, N.H. (1974):
Lithium carbonate, haloperidol, and irreversible brain damage. J.A.M.A. 230: 1283 - 1287
- (129) COLE, J.O., LAWRENCE, J. (1984):
Alternative explanations for withdrawal psychosis (letter). Amer. J. Psychiatry 141: 1129 - 1230
- (130) COPPEN, A., ABOU - SALEH, M.T. (1983);
Lithium in the prophylaxis of unipolar depression: A review. J. Royal Society of Med. 76: 297 - 301
- (131) COPPEN, A., NOGUERA, R., BAILEY, J., BURNS, B.H., SWANI, M.S., HARE, E.H., GARDNER, R., MAGGS, R. (1971):
Prophylactic lithium in affective disorders. Controlled trial. Lancet 2, 275 - 279
- (132) COPPEN, A., PEET, M., BAILEY, J., NOGUERA, R., BURNS, B.H., SWANI, M.S., MAGGS, R., GARDNER, R. (1973):
Double - blind and open prospective studies of lithium prophylaxis in affective disorders. Psychiat. Neurol. Neurochir. 76: 501 - 510
- (133) COPPEN, A., MONTGOMERY, S.A., GUPTA, R.K., BAILEY, J.E. (1976):
A double - blind comparison of lithium carbonate and maprotiline in the prophylaxis of the affective disorders. Brit. J. Psychiatry 128: 479 - 485
- (134) COPPEN, A., GHOSE, K., RAO, R., BAILEY, J., PEET, M., (1978 A):
Mianserin and lithium in the prophylaxis of depression. Brit. J. Psychiatry 133: 206 - 210
- (134a) COPPEN, A., GHOSE, K., MONTGOMERY, S., RAMA RAO, V.A., BAILEY, J., JORGENSEN, A. (1978 B):
Continuation therapy with amitriptyline in depression. Brit. J. Psychiatry 133: 28 - 33
- (135) COPPEN, A., METCALFE, M., WOOD, K. (1982):
Lithium. in: E.S. PAYKEL (ed.), Handbook of affective disorders, Edinburgh - London - Melbourne - New York (Churchill - Livingstone), S. 276 - 285

- (136) COPPEN, A., ABOU - SALEH, M.T., MILLN, P., BAILEY, J., WOOD, K. (1983):
Decreasing lithium dosage reduces morbidity and side - effects during prophylaxis. *J. Affective Dis.* 5: 353 - 362
- (137) CORDESS, C. (1982);
"Rebound" mania after lithium withdrawal? (letter).
Brit. J. Psychiatry 141: 431
- (138) CORYELL, W., LAVORI, P., ENDICOTT, J., KELLER, M., VAN EERDEWEGH, M. (1984):
Outcome in schizoaffective, psychotic, and nonpsychotic depression. Course during a six- to 24- month follow - up. *Arch. Gen. Psychiatry* 41: 787 - 791
- (139) COWARD, D.M. (1982):
Classical and non - classical neuroleptics induce supersensitivity of nigral GABA - ergic mechanisms in the rat. *Psychopharmacology* 78: 180 - 184
- (140) COWEN, P.J., NUTT, D.J. (1982):
Abstinence symptoms after withdrawal of tranquillizing drugs: Is there a common neurochemical mechanism?
Lancet 2, 360 - 362
- (141) COYLE, I.R., SINGER, G. (1975):
The interactive effects of prenatal imipramine exposure and postnatal rearing conditions on behaviour and histology. *Psychopharmacologia* 44: 253 - 256
- (142) CRANE, G.E. (1973):
Persistent dyskinesia. *Brit. J. Psychiatry* 122: 395 - 405
- (143) CRANE, G.E., RUIZ, P., KERNOHAN, W.J., WILSON, W., ROYALTY, N. (1969):
Effects of drug withdrawal on tardive dyskinesia. *Activit. Nerv. Sup. (Praha)* 11: 73 - 79
- (144) CRAWFORD, R., FORREST, A. (1974):
Controlled trial of depot fluphenazine in out - patient schizophrenics. *Brit. J. Psychiatry* 124: 385 - 391

- (145) CRAWLEY, J.N. (1981):
Clonidine reversal of increased norepinephrine
metabolite levels during morphine withdrawal.
Eur. J. Pharmacol. 57: 247 - 255
- (146) CREESE, I. (1983):
Receptor interactions of neuroleptics. in: J.T. COYLE,
S.J. ENNA (eds.), Neuroleptics: Neurochemical,
behavioural and clinical perspectives, New York (Raven
Press), S. 183 - 222
- (147) CREESE, I., BURT, D.R., SNYDER, S.H. (1977):
Dopamine receptor binding enhancement accompanies
lesion - induced behavioural supersensitivity.
Science 197: 596 - 598
- (148) CREWS, E.L., CARPENTER, A.E. (1977):
Lithium - induced aggravation of tardive dyskinesia.
Amer. J. Psychiatry 134: 933
- (149) CUNDALL, R.L., BOOKS, P.W., MURRAY, L.G. (1972):
A controlled evaluation of lithium prophylaxis in
affective disorders. Psychol. Med. 2: 308 - 311
- (150) CURSON, D.A., BARNES, T.R.E., BAMBER, R.W., PLATT, S.D.,
HIRSCH, S.R., DUFFY, J.C. (1985):
Long - term maintenance of chronic schizophrenic out -
patients: The seven year follow - up of the Medical
Research Council fluphenazine / placebo trial. I. Course
of illness, stability of diagnosis, and the role of a
special maintenance clinic. Brit. J. Psychiatry 146:
464 - 480
- (151) DAVIDSON, J., ZUNG, W.W.K., WALKER, J.I. (1984):
Practical aspects of MAO inhibitor therapy. J. Clin.
Psychiatry 45: 81 - 84
- (152) DAVIS, J.M. (1975):
Overview: Maintenance therapy in psychiatry: I.
Schizophrenia. Amer. J. Psychiatry 132: 1237 - 1245
- (153) DAVIS, J.M. (1976 A):
Overview: Maintenance therapy in psychiatry: II.
Affective disorders. Amer. J. Psychiatry 133: 1 - 13

- (154) DAVIS, J.M. (1976 B):
Recent developments in the drug treatment of schizophrenia. Amer. J. Psychiatry 133: 208 - 214
- (155) DAVIS, J.M., GOSENFELD, L., TSAI, C.C. (1976):
Maintenance antipsychotic drugs do prevent relapse: A reply to TOBIAS and MACDONALD. Psychol. Bull. 83: 431 - 447
- (156) DAVIS, J.M., ERICKSON, S., DEKIRMENJIAN, H. (1978):
Plasma levels of antipsychotic drugs and clinical response. in: M.A. LIPTON, A. DIMASCIO, K.F. KILLAM (eds.), Psychopharmacology: A generation of progress, New York (Raven Press), S.905 - 915
- (157) DAVIS, J.M., SCHAFFER, C.B., KILLIAN, G.A., KINARD, C., CHAN, C. (1980):
Important issues in the drug treatment of schizophrenia. Schizophr. Bull. 6: 70 - 87
- (158) DAVIS, K.L., ROSENBERG, G.S. (1976):
Is there a limbic system equivalent of tardive dyskinesia? Biol. Psychiatry 14: 699 - 703
- (159) DECINA, P., OLIVER, J.A., SCIACCA, R.R., COLT, E., FIEVE, R.R. (1983):
Effect of lithium therapy on glomerular filtration rate. Amer. J. Psychiatry 140: 1065 - 1067
- (160) DEGKWITZ, R. (1985):
Die psychogenen Psychosen. Eine Übersicht über die klinischen Bilder, die Genese, Prognose und Therapie. Fortschr. Neurol. Psychiat. 53: 22 - 28
- (161) DEGKWITZ, R., BINSACK, K.F., HERKERT, H., LUXENBURGER, O., WENZEL, W. (1967):
Zum Problem der persistierenden extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger Anwendung von Neuroleptika. Nervenarzt 38: 170 - 174
- (162) DEGKWITZ, R., BAUER, M.P., GRUBER, M., HAMPEL, G., LUXENBURGER, O., RICHARTZ, M., WENZEL, W. (1970):
Der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Auftreten persistierender extrapyramidaler Hyperkinesen und Psychose-rezidiven nach abrupter Unterbrechung langfristiger neuroleptischer Behandlung chronisch schizophrener Kranken. Arzneim.- Forsch. / Drug Res. 20: 890 - 893

- (163) DEGWITZ, R., CONSBROCH, U., HADDENBROCK, S. NEUSCH, B.,
OEHLERT, W., UNSOLD, R. (1976):
Therapeutische Risiken bei der Langzeitbehandlung mit
Neuroleptika and Lithium. Klinische, histologische und
biochemische Befunde. Nervenarzt 47: 81 - 87
- (164) DELVA, N.J., LETEMENDIA, F.J.J. (1982):
Lithium treatment in schizophrenia and schizo - affective
disorders. Brit. J. Psychiatry 141: 387 - 400
- (165) DELVA, N.J., LETEMENDIA, F.J.J., PROWSE, A.W. (1982):
Lithium withdrawal trial in chronic schizophrenia.
Brit. J. Psychiatry 141: 401 - 406
- (166) DEMONTIGNY, C., AGHAJANIAN, G.K. (1978):
Tricyclic antidepressants: Long - term treatment
increases responsivity of rat forebrain neurones
to serotonin. Science 202: 1303 - 1306
- (167) DEMONTIGNY, C., GRUNBERG, F., MAYER, A., DECHENES, J.-P.
(1981):
Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic
antidepressant non - responders. Brit. J. Psychiatry
138: 252 - 256
- (168) DEMONTIGNY, C., COURNOYER, G., MORISSETTE, R., LANGLOIS,
R., CAILLE, G. (1983):
Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant -
resistant unipolar depression. Arch. Gen. Psychiatry 40:
1327 - 1334
- (169) DENBER, H.C., BIRD, E.G. (1955):
Chlorpromazine in the treatment of mental illness. II.
Side effects and relapse rates. Amer. J. Psychiatry 112:
465
- (170) DENBER, H.C., BIRD, E.G. (1957):
Chlorpromazine in the treatment of mental illness. IV.
Final results with analysis of data on 1523 patients.
Amer. J. Psychiatry 113: 972 - 978
- (171) DENCKER, S.J. (1981):
The need for long - term neuroleptic treatment in
schizophrenia. Acta Psychiatr. Scand. 63. Suppl. 291:
29 - 39

- (172) DENCKER, S.J., ELGEN, K. (1980):
Aspects of clinical psychiatric research on depot neuroleptics. The presentation of two double - blind trials with cis(Z)-clopenthixol decanoate and a withdrawal study in schizophrenics. Acta Psychiatr. Scand. 61. Suppl. 279: 5 - 9
- (173) DENCKER, S.J., FRANKENBERG, K., LEPP, M., LINDBERG, D., MALM, U. (1978 A):
Three years' maintenance neuroleptic treatment in schizophrenia - before and beyond. Acta Psychiatr. Scand. 57: 103 - 114
- (174) DENCKER, S.J., FRANKENBERG, K., LEPP, M., LINDBERG, D., MALM, U. (1978 B):
How schizophrenic patients changed during 3 years' treatment with depot neuroleptics. Acta Psychiatr. Scand. 57: 115 - 123
- (175) DENCKER, S.J., LEPP, M., MALM, U. (1980):
Do schizophrenics well adapted in the community need neuroleptics? A depot neuroleptic withdrawal study. Acta Psychiatr. Scand. 61. Suppl. 279: 64 - 76
- (176) DE PAULO, J.R., CORREA, E.I., FOLSTEIN, M.F. (1983):
Does lithium stabilize mood? Biol. Psychiatry 18: 1093 - 1097
- (177) DEVANAND, D.P., PANDURANGI, A.K., DEWAN, M.J. (1984):
False - positive dexamethasone suppression test results related to antipsychotic drug withdrawal: Case report. J. Clin. Psychiatry 45: 275 - 276
- (178) DEVEAUGH - GEISS, J., PANDURANGI, A. (1982):
Confusional paranoid psychosis after withdrawal from sympathomimetic amines: Two case reports. Amer. J. Psychiatry 139: 1190 - 1191
- (179) DEWAR, R., ROSS, H. (1962):
The use and abuse of tranquillizing drugs for chronic mental patients. Can. Med. Assoc. J. 87: 1375 - 1377
- (180) DIAMOND, L.S., MARKS, J.B. (1960):
Discontinuation of tranquilizers among chronic schizophrenic patients receiving maintenance therapy. J. Nerv. Ment. Dis. 131: 247 - 251

- (181) DILSAVER, S.C., GREDEN, J.F. (1983):
Antidepressant withdrawal syndromes: Evidence for supersensitivity of the cholinergic system as an etiologic factor (letter). J. Clin. Psychopharmacol. 3: 330
- (182) DILSAVER, S.C.; GREDEN, J.F. (1984 A):
Antidepressant withdrawal phenomena. Biol. Psychiatry 19: 237 - 256
- (183) DILSAVER, S.C., GREDEN, J.F. (1984 B):
Antidepressant withdrawal - induced activation (hypo-
mania and mania): Mechanism and theoretical significance. Brain. Res. Rev. 7: 29 - 48
- (184) DILSAVER, S.C., GREDEN, J.F. (1984 C):
Antidepressant withdrawal - induced activation (hypo-
mania and mania): Is withdrawal - induced cholinergic
overdrive causally significant? (letter). J. Clin.
Psychopharmacol. 4: 174 - 175
- (185) DILSAVER, S.C., KRONFOL, Z., SACKELLARES, J.C., GREDEN,
J.F. (1983 A):
Antidepressant withdrawal syndromes: Evidence supporting
the cholinergic overdrive hypothesis. J. Clin. Psycho-
pharmacol. 3: 157 - 164
- (186) DILSAVER, S.C., FEINBERG, M., GREDEN, J.F. (1983 B):
Antidepressant withdrawal symptoms treated with
anticholinergic agents. Amer. J. Psychiatry 140: 249 -
251
- (187) DILSAVER, S.C., LECKRONE, J., GREDEN, J.F. (1984):
Cholinergic syndrome from psychotropic withdrawal in a
marijuana abuser. Psychosomatics 25: 632 - 634
- (188) DIZINGER, H., WILBERS, K.-H. (1983):
Wiederholte, flüchtige Hirnstammsymptomatik unter tri-
cyclischen Antidepressiva. Nervenarzt 54: 486 - 488
- (189) DOCHERTY, J.P., VAN KAMMEN, D.P., SIRIS, S.G., MARDER,
S.R. (1978):
Stages of onset of schizophrenic psychosis. Amer. J.
Psychiatry 135: 420 - 426

- (190) DOMINO, E.F., LIPPER, S., LANDAU, S.G., DOMINO, S.E. (1982):
Levels of red blood cell choline after discontinuation of lithium therapy. *Amer. J. Psychiatry* 139: 681 - 682
- (191) DONALDSON, S.R., GELENBERG, A.J., BALDESSARINI, R.J. (1983):
The pharmacologic threatment of schizophrenia: A progress report. *Schizophr. Bull.* 9: 504 - 527
- (192) DONLON, P.T., BLACKER, K.H. (1973):
Stages of schizophrenic decompensation and reintegration. *J. Nerv. Ment. Dis.* 157: 200 - 208
- (193) DONLON, P.T., BLACKER, K.H. (1975):
Clinical recognition of early schizophrenic decompensation. *Dis. Nerv. Syst.* 36: 323 - 327
- (194) DORUS, W., COX, N.J., GIBBONS, R.D., SHAUGHNESSY, R., PANDEY, G.N., CLONINGER, C.R. (1983):
Lithium ion transport and affective disorders within families of bipolar patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 40: 545 - 552
- (195) DUFOUR, H., CHAZOT, G. (1983):
Lithium. in: H. HIPPIUS, G. WINOKUR (eds.), *Psychopharmacology 1, Part 2: Clinical Psychopharmacology*, Amsterdam (Excerpta Medica), S. 133 - 143
- (196) DUNNER, D.L., STALLONE, F., FIEVE, R.R. (1976):
Lithium carbonate and affective disorders. V. A double-blind study of prophylaxis of depression in bipolar illness. *Arch. Gen. Psychiatry* 33: 117 - 120
- (197) DUNNER, D.L., MURPHY, D., STALLONE, F., FIEVE, R.R. (1980):
Affective episode frequency and lithium therapy. *Psychopharmacol. Bull.* 16: 49 - 50
- (198) EDLUND, M.J., CRAIG, T.J. (1984):
Antipsychotic drug use and birth defects: An epidemiologic reassessment. *Compr. Psychiatry* 25: 32 - 36

- (199) EGGERMONT, E., RAVESCHOT, J., DENEVE, V., CASTEELS - VAN DAELE, M. (1972):
The adverse influence of imipramine on the adaptation of the newborn infant to extrauterine life. *Acta Paediat. Belg.* 26: 197 - 204
- (200) EKBLOM, B., ERIKSSON, K., LINDSTRÖM, L.H. (1984):
Supersensitivity psychosis in schizophrenic patients after sudden clozapine withdrawal. *Psychopharmacology* 83: 293 - 294
- (201) ENGELHARDT, D.M., FREEDMAN, N., GLICK, B.S., HANKOFF, L.D., MANN, D., MARGOLIS, R. (1960):
Prevention of psychiatric hospitalization with use of psychopharmacological agents. *J.A.M.A.* 173: 147 - 149
- (202) ENGELHARDT, D.M., ROSEN, B., FREEDMAN, N., MANN, D., MARGOLIS, R. (1963):
Phenothiazines in prevention of psychiatric hospitalization. II. Duration of treatment exposure. *J.A.M.A.* 186: 981 - 983
- (203) ENGELHARDT, D.M., FREEDMAN, N., ROSEN, B., MANN, D., MARGOLIS, R. (1964):
Phenothiazines in prevention of psychiatric hospitalization. III. Delay or prevention of hospitalization. *Arch. Gen. Psychiatry* 11: 162 - 169
- (204) ENGELHARDT, D.M., ROSEN, B., FREEDMAN, N., MARGOLIS, R. (1967):
Phenothiazines in prevention of psychiatric hospitalization. IV. Delay or prevention of hospitalization. A reevaluation. *Arch. Gen. Psychiatry* 16: 98 - 101
- (205) ENGELHARDT, D.M., POLIZOS, P., WAIZER, J. (1975):
CNS consequences of psychotropic drug withdrawal in autistic children: A follow - up report. *Psychopharmacol. Bull.* 11: 6 - 7
- (206) EPPEL, A.B., MISHRA, R. (1984):
The mechanism of neuroleptic withdrawal. *Can. J. Psychiatry* 29: 508 - 509
- (207) ESCOBAR, J.I., TUASON, V.B. (1979):
Neuroleptic withdrawal dyskinesia. *Psychopharmacol. Bull.* 15: 71 - 74

- (208) ESTLER, C.-J. (1984 A):
Arzneimittel - Interaktionen am Zentralnervensystem an-
greifender Pharmaka. Folge 4: Arzneimittel - Interaktionen
von Neuroleptika und Antidepressiva. Fortschr. Med. 102:
238 - 240
- (209) ESTER, C.-J. (1984 B):
Arzneimittel - Interaktionen am Zentralnervensystem an-
greifender Pharmaka. Folge 5: Arzneimittel - Interaktionen
von Antidepressiva und Lithium. Fortschr. Med. 102: 277 -
280
- (210) EVANS, D.L., DAVIDSON, J., RAFT, D. (1982):
Early and late side effects of phenelzine. J. Clin.
Psychopharmacology 2: 208 - 210
- (211) FABER, R. (1984):
Lithium effects in schizophrenia (letter). Brit. J.
Psychiatry 145: 91
- (212) FÄHNDRICH, E. (1984):
Wann gebe ich im Einzelfall welches Antidepressivum?
Nervenarzt 55: 477 - 482
- (213) FAHEEM, A.D., BRIGHTWELL, D.R., BURTON, G.C., STRUSS, A.
(1982):
Respiratory dyskinesia and dysarthria from prolonged
neuroleptic use: Tardive dyskinesia? Amer. J. Psychiatry
139: 517 - 518
- (214) FALLOON, I.R.H., LIBERMAN, R.P., LILLIE, F.J. VAUGHN,
L.E. (1981):
Family therapy of schizophrenics with high risk of
relapse. Fam. Process 20: 211 - 221
- (215) FAWCETT, J., KRAVITZ, H.M. (1985):
The long - term management of bipolar disorders with
lithium, carbamazepine, and antidepressants. J. Clin.
Psychiatry 46: 58 - 60
- (216) FEER, H. (1983):
Biologie der Depression. Schw. Arch. Neurol. Neurochir.
Psychiat. 132: 179 - 185

- (217) FELBER, W. (1981):
Rezidivprophylaxe affektiver Erkrankungen mit Lithium
und ihre Auswirkungen. *Psychiatria Clin.* 14: 161 - 166

- (218) FERHOLDT, J.B., STONE, W.N. (1970):
Severe delirium after abrupt withdrawal of thiothixene
in a chronic schizophrenic inpatient. *J. Nerv. Ment.*
Dis. 150: 400 - 402

- (219) FIEVE, R.R., PLATMAN, S.R., PLUTCHIK, R. (1968):
The use of lithium in affective disorders: II.
Prophylaxis of depression in chronic recurrent affective
disorder. *Amer. J. Psychiatry* 125: 492 - 498

- (220) FIORI, M.G. (1977):
Tricyclic antidepressants: A review of their toxicology.
in: W.B. ESSMAN, L. VALZELLI (eds.), *Current developments
in psychopharmacology Vol. 4*, New York - London (Spectrum
Publications), S. 87 - 110

- (221) FIREMAN, J., TYNES, D.E. (1967):
Short - term withdrawal of maintenance medication.
Compr. Psychiatry 1: 62 - 66

- (222) FOLLIN, S., CHANOIT, P., PILON, L., HUCHON, G. (1961):
Le placement du largactil par des placebos dans un
service psychiatrique. *Ann. Med. Psychol.* 119: 976 - 983

- (223) FOLSTEIN, M.F., DEPAULO, J.R., TREPP, K. (1982):
Unusual mood stability in patients taking lithium.
Brit. J. Psychiatry 140: 188 - 191

- (224) FONTAINE, R., ANNABLE, L., CHOUINARD, G. (1983):
Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: A
placebo - controlled study with measurement of drug
plasma concentrations. *J. Clin. Psychopharmacol.* 3:
80 - 87

- (225) FONTAINE, R., CHOUINARD, G., ANNABLE, L. (1984):
Rebound anxiety in anxious patients after abrupt with-
drawal of benzodiazepine treatment. *Amer. J. Psychiatry*
141: 848 - 852

- (226) FORREST, F.M., FORREST, I.S., MASON, A.S. (1961)
Review of rapid urine tests for phenothiazine and related
drugs. *Amer. J. Psychiatry* 118:300 - 307

- (227) FRAZER, A., MENDELS, J. (1977):
Do tricyclic antidepressants enhance adrenergic transmission? *Amer. J. Psychiatry* 134: 1040 - 1041
- (228) FREED, W.J., GILLIN, J.C., WYATT, R.J. (1980):
Anomalous behavioural response to imidazoleacetic acid, a GABA agonist, in animals treated chronically with haloperidol. *Biol. Psychiatry* 15: 21 - 35
- (229) FREEMAN, L.S., ALSON, E. (1962):
Prolonged withdrawal of chlorpromazine in chronic patients. *Dis. Nerv. Syst.* 23: 522 - 525
- (230) FREYHAN, F.A. (1976):
How long should prophylactics be continued in affective disorders? *Pharmacopsychiatry* 9: 137 - 141
- (231) FREYHAN, F.A., O'CONNELL, R.A., MAYO, J.A. (1970):
Treatment of mood disorders with lithium - carbonate. *Int. Pharmacopsychiat.* 5: 137 - 148
- (232) FRIEDHOFF, A.J., ALPERT, M. (1978):
Receptor sensitivity modification as a potential treatment. in: M.A. LIPTON, A. DIMASCIO, K.F. KILLAM (eds.), *Psychopharmacology: A generation of progress*, New York (Raven Press), S. 797 - 801
- (233) FRIEDMAN, E., GERSHON, S. (1973):
Effect of lithium on brain dopamine. *Nature* 243: 520 - 521
- (234) FYROE, B., PETTERSON, U. (1977):
A double blind study of the prophylactic effect of lithium in manic - depressive disease. *Acta Psychiatr. Scand.*, Suppl. 269, S. 17 - 22
- (235) GAEBEL, W., PIETZCKER, A. (1983):
Indikationen zu neuroleptischer Langzeitmedikation. Standardverfahren oder individualprognostisch geleitete Intervention. Eine prospektive Untersuchung zum klinischen Handlungsmodell. *Nervenarzt* 54: 467 - 476
- (236) GAEBEL, W., PIETZCKER, A. (1985):
One - year outcome of schizophrenic patients. The interaction of chronicity and neuroleptic treatment. *Pharmacopsychiat.* 18: 235 - 239

- (237) GALLANT, D.M., EDWARDS, C.G., BISHOP, M.P., GALBRAITH, G.C. (1964):
Withdrawal symptoms after abrupt cessation of antipsychotic compounds: Clinical confirmation in chronic schizophrenics. *Amer. J. Psychiatry* 121: 491 - 493
- (238) GANTZ, R.S., BIRKETT, D.P. (1965):
Phenothiazine reduction as a cause of rehospitalization. *Arch. Gen. Psychiatry* 12: 586 - 588
- (239) GARCIA - SEVILLA, J.A., ZIS, A.P., HOLLINGSWORTH, P.J., GREDEN, J.F., SMITH, C.B. (1981):
Platelet alpha-2 - adrenergic receptors in major depressive disorder. Binding of tritiated clonidine before and after tricyclic antidepressant drug treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 38: 1327 - 1333
- (240) GARDOS, G. (1974):
Are antipsychotic drugs interchangeable? *J. Nerv. Ment. Dis.* 159: 343 - 348
- (241) GARDOS, G. (1979):
A case of withdrawal dyskinesia (letter). *Amer. J. Psychiatry* 136: 1099
- (242) GARDOS, G., COLE, J.O. (1973):
The importance of dosage in antipsychotic drug administration: A review of dose - response studies. *Psychopharmacologia* 29: 221 - 230
- (243) GARDOS, G., COLE, J.O. (1976):
Maintenance antipsychotic therapy: Is the cure worse than the disease? *Amer. J. Psychiatry* 133: 32 - 36
- (244) GARDOS, G., COLE, J.O., TARSY, D. (1978):
Withdrawal syndromes associated with antipsychotic drugs. *Amer. J. Psychiatry* 135: 1321 - 1324
- (245) GARDOS, G., COLE, J.O., RAPKIN, R.M., BAQUELOD, E., MOORE, P., SOVNER, R., DOYLE, J. (1984):
Anticholinergic challenge and neuroleptic withdrawal. Changes in dyskinesia and symptom measures. *Arch. Gen. Psychiatry* 41: 1030 - 1035

- (246) GARFIELD, S., GERSHON, S., SLETTEN, I., NEUBAUER, H.,
FERREL, E. (1966):
Withdrawal of ataractic medication in schizophrenic
patients. Dis. Nerv. Syst. 27: 321 - 325

- (247) GARVEY, M.J., TUASON, V.E., BLOMQUIST, C.H., HWANG, S.
(1983):
Evaluation of nephrotoxicity in affective disorders
using renal enzymes. Psychopharmacol. Bull. 19:
28 - 29

- (248) GAWIN, F.H., MARKOFF, R.A. (1981):
Panic anxiety after abrupt discontinuation of
amitriptyline. Amer. J. Psychiatry 138: 117 - 118

- (249) GELENBERG, A.J., COOPER, D.S., DOLLER, J.C., MALOOF, F.
(1979):
Galactorrhea and hyperprolactinemia associated with
amoxapine therapy: Report of a case. J.A.M.A. 242:
1900 - 1901

- (250) GERLACH, J., REISBY, N., RANDRUP, A. (1974):
Dopaminergic hypersensitivity and cholinergic hypo-
function in the pathophysiology of tardive dyskinesia.
Psychopharmacologia 34: 21 - 35

- (251) GIANNINI, A.J., WILLIAM, A.P. (1984):
Amoxapine - induced seizures: Case reports. J. Clin.
Psychiatry 45: 358 - 359

- (252) GIANUTSOS, J., LAL, H. (1976):
Alteration in the action of cholinergic and anticholin-
ergic drugs after chronic haloperidol: Indirect evidence
for cholinergic hyposensitivity. Life Sci. 18: 515 - 520

- (253) GILLER, E.L., BIALOS, D.S., DOCHERTY, J.P., JATLOW, P.,
HARKNESS, L. (1979):
Chronic amitriptyline toxicity. Amer. J. Psychiatry 136:
458 - 459

- (254) GITTLEMAN, R.K., KLEIN, D.F., POLLACK, M. (1964):
Effects of psychotropic drugs on long - term adjustment:
A review. Psychopharmacologia 5: 317 - 338

- (255) GLASSMAN, A.H. (1984):
The newer antidepressant drugs and their cardiovascular effects. Psychopharmacol. Bull. 20: 272 - 279
- (256) GLASSMAN, A.H., BIGGER, J.T. (1981):
Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants. A review. Arch. Gen. Psychiatry 38: 815 - 820
- (257) GLASSNER, B., HALDIPUR, C.V. (1983):
Life events and early and late onset of bipolar disorder. Amer. J. Psychiatry 140: 215 - 217
- (258) GLEN, A.I.M. (1981):
Lithium and antidepressants in the prophylaxis of depression. Adv. Biol. Psychiat. 7: 208 - 217
- (259) GLEN, A.I.M., JOHNSON, A.L., SHEPHERD, M. (1981):
Continuation therapy with lithium and amitriptyline in unipolar depressive illness: A controlled clinical trial. Psychol. Med. 11: 409 - 416
- (260) GLEN, A.I.M., JOHNSON, A.L., SHEPHERD, M. (1984):
Continuation therapy with lithium and amitriptyline in unipolar depressive illness: A randomized, double-blind, controlled trial. Psychol. Med. 14: 37 - 50
- (261) GODWIN, C.D. (1983):
Case report of tricyclic - induced delirium at a therapeutic drug concentration. Amer. J. Psychiatry 140: 1517 - 1518
- (262) GOETZ, C.G., KLAUANS, H.L. (1981):
Drug - induced extrapyramidal disorders - a neuro-psychiatric interface. J. Clin. Psychopharmacol. 1: 297 - 303
- (263) GOETZ, C.G., WEINER, W.J., NAUSIEDA, P.A., KLAUANS, H.L. (1982):
Tardive dyskinesia: Pharmacology and clinical implications. Clin. Neuropharmacol. 5: 3 - 22
- (264) GOLDBERG, I.K. (1980):
Dexamethasone suppression test as indicator of safe withdrawal of antidepressant therapy (letter). Lancet 1, 376

- (265) GOLDBERG, S.C., SCHOOLER, N.R., DAVIDSON, E.M., KAYCE, M.M. (1966):
Sex and race differences in response to drug treatment among schizophrenics. *Psychopharmacologia* 9: 31 - 47
- (266) GOLDBERG, S.C., SCHOOLER, N.R., HOGARTY, G.E., ROPER, A. (1977):
Prediction of relapse in schizophrenic outpatients treated by drug and sociotherapy. *Arch. Gen. Psychiatry* 34: 171 - 184
- (267) GOLDSMITH, J., DRYE, R.C. (1963):
Milieu as a variable in clinical drug research. *Dis. Nerv. Syst.* 24: 742 - 745
- (268) GOLDSTEIN, M.J. (1978):
Drug and family therapy in the aftercare of acute schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* 35: 1169 - 1177
- (269) GOOD, W.W., STERLING, M., HOLTZMAN, W.H. (1958):
Termination of chlorpromazine with schizophrenic patients. *Amer. J. Psychiatry* 115: 443 - 448
- (270) GOODE, D.J. (1977):
Increased palpebral aperture in a patient receiving amitriptyline. *Amer. J. Psychiatry* 134: 1043 - 1044
- (271) GOODNICK, P.J. (1985):
Clinical and laboratory effects of discontinuation of lithium prophylaxis. *Acta Psychiatr. Scand.* 71: 608 - 614
- (272) GOODNICK, P.J., FIEVE, R.R. (1985):
Plasma lithium level and interepisode functioning in bipolar disorder. *Amer. J. Psychiatry* 142: 761 - 762
- (273) GOODNICK, P.J., FIEVE, R.R., MELTZER, H.L., DUNNER, D.L. (1982):
Lithium pharmacokinetics, duration of therapy, and the adenylate cyclase system. *Int. Pharmacopsychiat.* 17: 65 - 72
- (274) GOODWIN, F.K., ZIS, A.P. (1979):
Lithium in the treatment of mania. Comparison with neuroleptics. *Arch. Gen. Psychiatry* 36: 840 - 844

- (275) GOTTFRIES, I., RÜDEBERG, K. (1981):
The role of neuroleptics in an integrated treatment program for chronic schizophrenics. Acta Psychiatr. Scand. 63, Suppl. 291: 44 - 52
- (276) GOTTSCHALK, L.A., GLEESER, G.C., CLEGHORN, J.M., STONE, W.N., WINGET, C.N. (1970):
Prediction of changes in severity of the schizophrenic syndrome with discontinuation and administration of phenothiazines in chronic schizophrenic patients: Language as a predictor and measure of change in schizophrenia. Compr. Psychiatry 11: 123 - 140
- (277) GREENBERG, J.S., BROWN, W.A., LAUGHREN, T.P., KRANTZ, J. (1983):
Neuroleptic levels by radioreceptor assay and clinical response during treatment of acute exacerbation of schizophrenia. Some preliminary findings. Psychopharmacol. Bull. 19: 74 - 76
- (278) GREENBERG, L.M., ROTH, S. (1966):
Differential effects of abrupt versus gradual withdrawal of chlorpromazine in hospitalized chronic schizophrenic patients. Amer. J. Psychiatry 123: 221 - 226
- (279) GREIL, W. (1981):
Pharmakokinetik und Toxikologie des Lithiums. Biblthca Psychiatr. 161: 69 - 103
- (280) GREIL, W., VAN CALKER, D. (1983):
Lithium: Grundlagen und Therapie. in: G. LANGER, H. HEIMANN (eds.), Psychopharmaka. Grundlagen und Therapie, Wien - New York (Springer), S. 161 - 202
- (281) GREIL, W., SCHÖLDERLE, M. (1986):
Rezidivprophylaxe affektiver Störungen mit Lithium. in: B. MÜLLER - OERLINGHAUSEN, W. GREIL (eds.), Die Lithium - Therapie: Nutzen, Risiken, Alternativen, Heidelberg - New York (Springer), im Druck
- (282) GREIL, W., BROUCEK, B., KLEIN, H.E., ENGEL - SITTENFELD, P. (1982):
Discontinuation of lithium maintenance therapy: Reversibility of clinical, psychological and neuroendocrinological changes. in: H.M. EMRICH, J.B. ALDENHOFF, H.D. LUX (eds.), Basic mechanisms in the action of lithium, Amsterdam - Oxford - Princeton (Excerpta Medica), S. 235 - 248

- (283) GREIL, W., HAAG, H., ROSSNAGL, G., RÜTHER, E. (1984):
Effect of anticholinergics on tardive dyskinesia. A
controlled discontinuation study. *Brit. J. Psychiatry*
145: 304 - 310
- (284) GREIL, W., AUBERGER, S., HAAG, H., RÜTHER, E. (1985):
Tiapride: Effects on tardive dyskinesia and on prolaktin
plasma concentrations. *Neuropsychobiology* 14: 17 - 22
- (285) GRINSPOON, L., EWALT, J.R., SHADER, R. (1967):
Long - term treatment of chronic schizophrenia: A
preliminary report. *Int. J. Psychiatry* 4: 116 - 128
- (286) GRINSPOON, L., EWALT, J.R., SHADER, R. (1968):
Psychotherapy and pharmacotherapy in chronic schizo-
phrenia. *Amer. J. Psychiatry* 124: 1645 - 1652
- (287) GROF, E., BROWN, G.M., GROF, P. (1982):
Neuroendocrine responses as an indicator of recurrence
liability in primary affective illness (letter). *Brit.*
J. Psychiatry 140: 320 - 322
- (288) GROF, E., GROF, P., BROWN, G.M., DOWNIE, S. (1984):
Lithium effects on neuroendocrine function. *Prog. Neuro-*
Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 8: 541 - 546
- (289) GROF, P., LANE, J. (1984):
Lithium: Current issues. *Prog. Neuro - Psychopharmacol. &*
Biol. Psychiat. 8: 539 - 540
- (290) GROF, P., CAKUSC, P., DOSTAL, T. (1970):
Lithium drop - outs: A follow up study of patients who
discontinued prophylactic treatment. *Int. Pharmaco-*
psychiat. 5: 162 - 169
- (291) GROF, P., HUX, M., GROF, E., ARATO, M. (1983):
Prediction of response to stabilizing lithium treatment.
Pharmacopsychiat. 6: 195 - 200
- (292) GROSS, M. (1960):
The impact of ataractic drugs on a mental hospital
outpatient clinic. *Amer. J. Psychiatry* 117: 444 - 448

- (293) GROSS, M., HITCHMAN, S.C., REEVES, W.P., LAWRENCE, J.,
NEWELL, P.C. (1960):
Discontinuation of treatment with ataractic drugs: A
preliminary report. Amer. J. Psychiatry 116: 931 - 932

- (294) GROSSMANN, L.S., HARROW, M., FUDALA, J.L., MELTZER, H.Y.
(1984):
The longitudinal course of schizoaffective disorders. A
prospective follow - up study. J. Nerv. Ment. Dis. 172:
140 - 149

- (295) GROWE, G.A., CRAYTON, J.W., KLASS, D.B., EVANS, H.,
STRIZICH, M. (1979):
Lithium in chronic schizophrenia. Amer. J. Psychiatry
136: 454 - 455

- (296) GUALTIERI, C.T. (1977):
Imipramine and children: A review and some speculations
about the mechanism of drug action. Dis. Nerv. Syst. 38:
368 - 375

- (297) GUALTIERI, C.T., STAYE, J. (1979):
Withdrawal symptoms after abrupt cessation of amitripty-
line in an eight - year - old boy. Amer. J. Psychiatry
136: 457 - 458

- (298) GUALTIERI, C.T., QUADE, D., HICKS, R.E., MAYO, J.P.,
SCHROEDER, S.R. (1984):
Tardive dyskinesia and other clinical consequences of
neuroleptic treatment in children and adolescents.
Amer. J. Psychiatry 141: 20 - 24

- (299) GUNNE, L.-M., BARANY, S. (1979):
A monitoring test for the liability of neuroleptic drugs to
induce tardive dyskinesia. Psychopharmacology 63:
195 - 198

- (300) HAAG, M., HAAG, H., EISENRIED, F., GREIL, W. (1984):
RBC - choline: Changes by lithium and relations to
prophylactic response. Acta Psychiatr. Scand. 70: 389 -
399

- (301) HAASE, H.-J. (1980):
Followup treatment and aftercare of discharged
schizophrenic patients. Schizophr. Bull. 6: 619 - 626

- (302) HADEN, P. (1964):
Gastrointestinal disturbances associated with withdrawal of ataractic drugs. Can. Med. Assoc. J. 91: 974 - 975
- (303) HALL, S.M. (1984):
The abstinence phobias: Links between substance abuse and anxiety. Int. J. Addict. 19: 613 - 631
- (304) HARE, E.H., WILLCOX, D.R. (1967):
Do psychiatric in - patients take their pills?
Brit. J. Psychiatry 113: 1435 - 1439
- (305) HARGREAVES, W.A., GLICK, I.D., DRUES, J., SHOWSTACK, J.A., FEIGENBAUM, E. (1977):
Short vs long hospitalization: A prospective controlled study. VI. Two - year follow - up results for schizophrenics. Arch. Gen. Psychiatry 34: 305 - 311
- (306) HARKNESS, L., GILLER, E.L., BIALOS, D., WALDO, M.C. (1982):
Chronic depression: Response to amitriptyline after discontinuation. Biol. Psychiatry 17: 913 - 917
- (307) HARROW, M., CARONE, B.J., WESTERMEYER, J.F. (1985):
The course of psychosis in early phases of schizophrenia. Amer. J. Psychiatry 142: 702 - 707
- (308) HARTMANN, W., KIND, J., MEYER, J.E., MÜLLER, P., STEUBER, H. (1980):
Neuroleptic drugs and the prevention of relapse in schizophrenia: A workshop report. Schizophr. Bull. 6: 536 - 543
- (309) HEINRICHS, D.W. (1984):
Recent developments in the psychosocial treatment of chronic psychotic illness. in: J.A. TALBOTT (ed.), The chronic mental patient. Five years later. Orlando (Grune & Stratton), S. 123 - 136
- (310) HEINRICHS, D.W., COHEN, B.P., CARPENTER, W.T. (1985):
Early insight and the management of schizophrenic decompensation. J. Nerv. Ment. Dis. 173: 133 - 138
- (311) HELMCHEN, H., HIPPIUS, H. (1967):
Depressive Syndrome im Verlauf neuroleptischer Therapie. Nervenarzt 38: 455 - 458

- (312) HENINGER, G.R., CHARNEY, D.S., STERNBERG, D.E. (1984): Serotonergic function in depression. Prolactin response to intravenous tryptophan in depressed patients and healthy subjects. Arch. Gen. Psychiatry 41: 398 - 402
- (313) HERRINGTON, R.N. (1973): Selection of patients for clinical trials (letter). Brit. Med. J. 4, 357 - 359
- (314) HERSHON, H.I., KENNEDY, P.F., MCGUIRE, R.J. (1972): Persistence of extra - pyramidal disorders and psychiatric relapse after withdrawal of long - term phenothiazine therapy. Brit. J. Psychiatry 120: 41 - 50
- (315) HERZ, M.I. (1984 A): Recognizing and preventing relapse in patients with schizophrenia. Hospital & Community Psychiatry 35: 344 - 349
- (316) HERZ, M.I. (1984 B): Course, relapse, and prevention of relapse. in: J.A. TALBOTT (ed.), The chronic mental patient. Five years later. Orlando (Grune & Stratton), S. 63 - 78
- (317) HERZ, M.I., MELVILLE, C. (1980): Relapse in schizophrenia. Amer. J. Psychiatry 137: 801 - 805
- (318) HERZ, M.I., SZYMANSKI, H.V., SIMON, J.C. (1982): Intermittent medication for stable schizophrenic outpatients: An alternative to maintenance medication. Amer. J. Psychiatry 139: 918 - 922
- (319) HESE, R.T. (1982): Cardiac arrest in a young woman treated with amitriptyline combined with levopromazine (letter). Brit. J. Psychiatry 140: 320
- (320) HESTBECH, J., HANSEN, H.E., AMDISEN, A., OLSON, S. (1977): Chronic renal lesions following long - term treatment with lithium. Kidney International 12: 205 - 213

- (321) HIPPIUS, H. (1963):
Long - term pharmacotherapy of schizophrenia. in: M.
RINKEL (ed.), Biological treatment of mental illness.
New York (L.C. Page), S. 497 - 506
- (322) HIRSCH, S.R., GAIND, R., ROHDE, P.D., STEVENS, B.C.,
WING, J.K. (1973):
Outpatient maintenance of chronic schizophrenic patients
with long - acting fluphenazine: Double - blind placebo
trial. Brit. Med. J. 1, 633 - 637
- (323) HODDING, G.E., JANN, M., ACKERMANN, I.P. (1980):
Drug withdrawal syndromes. A literature review. Western
J. Medicine 133: 383 - 391
- (324) HOFFMANN, C., FAUST, V. (1983):
Späte extrapyramidale Hyperkinesen und Neuroleptika -
Entzugsdyskinesien. Praktische Probleme. Fortschr. Med.
101: 470 - 476
- (325) HOGARTY, G.E., CHASE, C. (1968):
Hospital differences in the release of discharge ready
chronic schizophrenics. Arch. Gen. Psychiatry 18: 367 -
372
- (326) HOGARTY, G.E., GOLDBERG, S.C. (1973):
Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic
patients: I. One year relapse rates. Arch. Gen.
Psychiatry 28: 54 - 64
- (327) HOGARTY, G.E., ULRICH, R.F. (1977):
Temporal effects of drug and placebo in delaying relapse
in schizophrenic outpatients. Arch. Gen. Psychiatry 34:
297 - 301
- (328) HOGARTY, G.E., GOLDBERG, S.C., SCHOOLER, N.R., ULRICH,
R.F. (1973):
Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic
patients: II. Two - year relapse rates. Arch. Gen.
Psychiatry 31: 603 - 608
- (329) HOGARTY, G.E., GOLDBERG, S.C., SCHOOLER, N.R. (1974):
Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic
patients: III. Adjustment of nonrelapsed patients.
Arch. Gen. Psychiatry 31: 609 - 618

- (330) HOGARTY, G.E., ULRICH, R.F., MUSSARE, F., ARISTIGUETA, N. (1976):
Drug discontinuation among long term, successfully maintained schizophrenic outpatients. *Dis. Nerv. Syst.* 37: 494 - 500
- (331) HOLLISTER, L.E. (1970):
Choice of antipsychotic drugs. *Amer. J. Psychiatry* 127: 186 - 190
- (332) HOLLISTER, L.E. (1982):
Monitoring plasma concentrations of psychoactive drugs. *Int. Drug Ther. Newsl.* 17: 17 - 20
- (333) HUBER, G., GROSS, G., SCHUTTNER, R., LINZ, M. (1980):
Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr. Bull.* 6: 592 - 605
- (334) HUGHES, J.S., LITTLE, J.C. (1967):
An appraisal of the continuing practice of prescribing tranquillizing drugs for long - stay psychiatric patients. *Brit. J. Psychiatry* 113: 867 - 873
- (335) HULLIN, R.P. (1980):
Minimal serum lithium levels for effective prophylaxis. in: F.N. JOHNSON (ed.), *Handbook of lithium therapy*, Lancaster (MTP Press), S. 243 - 247
- (336) HULLIN, R.P., MCDONALD, R., ALLSOPP, M.N.E. (1972):
Prophylactic lithium in recurrent affective disorders. *Lancet* 1, 1044 - 1046
- (337) HULLIN, R.P., MCDONALD, R., ALLSOPP, M.N.E. (1975):
Further report on prophylactic lithium in recurrent affective disorders. *Brit. J. Psychiatry* 126: 281 - 284
- (338) INOUE, F., JANIKOWSKI, A.M. (1981):
Withdrawal dyskinesia (letter). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 44: 958
- (339) ITIL, T.M., SOLDATOS, C. (1980):
Epileptogenic side effects of psychotropic drugs. *Practical recommendations. J.A.M.A.* 244: 1460 - 1463

- (340) ITOH, H., YAGI, G., FUJII, Y., IWAMURA, K., ICHIKAWA, K. (1984):
The relationship between haloperidol blood levels and clinical responses. Prog. Neuro - Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 8: 285 - 292
- (341) JACOBSON, G., BALDESSARINI, R.J., MANSCHRECK, T. (1974):
Tardive and withdrawal dyskinesia associated with haloperidol. Amer. J. Psychiatry 131: 910 - 913
- (342) JACOBY, I. (1985):
Editorial: The consensus development program of the National Institute of Health. Amer. J. Psychiatry 142: 477 - 478
- (343) JAFFE, K., ZISOOK, S. (1978):
Galactorrhea in a patient treated with amoxapine. J. Clin. Psychiatry 39: 821
- (344) JANN, M.W., BITAR, A.H., RAO, A. (1982):
Lithium prophylaxis of tricyclic - antidepressant - induced mania in bipolar patients. Amer. J. Psychiatry 139: 683 - 684
- (345) JELLINEK, T., GARDOS, G., COLE, J.O. (1981):
Adverse effects of antiparkinson drug withdrawal. Amer. J. Psychiatry 138: 1567 - 1571
- (346) JANOWSKI, D.S., EL - YOUSEF, M.K., DAVIS, J.M., SEKERKE, H.J. (1973):
Parasympathetic suppression of manic symptoms by physostigmine. Arch. Gen. Psychiatry 28: 542 - 547
- (347) JENNER, P., MARSDEN, C.D. (1983):
Neuroleptics and tardive dyskinesia. in: J.T. COYLE, S.J. ENNA (eds.), Neuroleptics: Neurochemical, behavioural and clinical perspectives. New York (Raven Press), S. 223 - 253
- (348) JIMERSON, D.C., NURNBERGER, J.I., POST, R.M., GERSHON, E.S., KOPIN, I.J. (1981):
Plasma MHPG in rapid cyclers and healthy twins. Arch. Gen. Psychiatry 38: 1287 - 1290

- (349) JOHNSON, D.A.W. (1976 A):
The duration of maintenance therapy in chronic
schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 53: 298 - 301

- (350) JOHNSON, D.A.W. (1976 B):
The expectation of outcome from maintenance therapy in
chronic schizophrenic patients. *Brit. J. Psychiatry* 128:
246 - 250

- (351) JOHNSON, D.A.W. (1981):
Oral versus depot medication in schizophrenia.
Acta Psychiatr. Scand. 63, Suppl. 291: 56 - 60

- (352) JOHNSTONE, E.C., CROW, T.J., FRITH, C.D., CARNEY,
M.W.P., PRICE, J.S. (1978):
Mechanism of the antipsychotic effect in the treatment
of acute schizophrenia. *Lancet* 1, 848 - 851

- (353) JONES, B.D. (1982):
Relapse or therapeutic rebound upon antidepressant
withdrawal. Meeting der American Psychiatric
Association, Toronto (Tonbandnachschrift)

- (354) JONES, B.D., STEINBERG, S., CHOUINARD, G. (1984):
Fast - cycling bipolar disorder induced by withdrawal
from long - term treatment with a tricyclic
antidepressant. *Amer. J. Psychiatry* 141: 108 - 109

- (355) JONES, J.K., VAN DE CARR, S.W., ZIMMERMAN, H., LEROY,
A. (1983):
Hepatotoxicity associated with phenothiazines.
Psychopharmacol. Bull. 19: 24- 2

- (356) JOYCE, P.R., WALSH, J. (1983):
Nightmares during phenelzine withdrawal (letter).
J. Clin. Psychopharmacol. 3: 121

- (357) JUDAH, L.N., JOSEPHS, Z.M., MURPHREE, O.D. (1961):
Results of simultaneous abrupt withdrawal of ataraxics
in 500 chronic psychotic patients. *Amer. J. Psychiatry*
118: 156 - 158

- (358) JUS, K., JUS, A., BELAND, C., BOUCHARD, M., PIRES, P.,
FONTAINE, P., BRUNELLE, R. (1976):
Sleep analysis during drug - free weekends in chronic
schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* 11: 709 - 718

- (359) KALES, A., SCHARF, M.B., KALES, J.D. (1978):
Rebound insomnia: A new clinical syndrome.
Science 201: 1039 - 1041
- (360) KALES, A., SOLDATOS, C.R., BIXLER, E.O., KALES, J.D.
(1983):
Rebound insomnia and rebound anxiety: A review.
Pharmacology 26: 121 - 137
- (361) KALES, J.D., KALES, A., SOLDATOS, C.R., CALDWELL, A.B.,
CHARNEY, D.S., MARTIN, E.D. (1980):
Night terrors. Clinical characteristics and personality
patterns. Arch. Gen. Psychiatry 37: 1413 - 1417
- (362) KALMAN, T., WARNER, G.W. (1978):
Protracted vomiting following abrupt cessation of
psychotropics. A case report. Can. Psychiat. Assoc. J.
23: 163 - 165
- (363) KANE, J.M. (1983):
Low dose medication strategies in the maintenance
treatment of schizophrenia. Schizophr. Bull. 9: 528 -
532
- (364) KANE, J.M., LIEBERMAN, J. (1984):
The efficacy of amoxapine, maprotiline, and trazodone in
comparison to imipramine and amitriptyline: A review
of the literature. Psychopharmacol. Bull. 20: 240 - 249
- (365) KANE, J.M., RIFKIN, A., QUITKIN, F., KLEIN, D.F. (1978):
Extrapyramidal side effects with lithium treatment.
Amer. J. Psychiatry 1135: 851 - 853
- (366) KANE, J.M., RIFKIN, A., QUITKIN, F., NAYAK, D., SARAF,
K., RAMOS - LORENZI, J.R., KLEIN, D.F., SACHAR, E.F.
(1979):
Low dose fluphenazine decanoate in maintenance treatment
of schizophrenia. Psychiat. Res. 1: 341 - 348
- (367) KANE, J.M., RIFKIN, A., QUITKIN, F., NAYAK, D., RAMOS -
LORENZI, J.R. (1982 A):
Fluphenazine vs placebo in patients with remitted, acute
first - episode schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 38:
70 - 73

- (368) KANE, J.M., RIFKIN, A., WOERNER, M., REARDON, G.
(1982 B):
Low dose neuroleptics in outpatient schizophrenics.
Psychopharmacol. Bull. 18: 20 - 21
- (369) KANOF, P.D., GREENGARD, P. (1978):
Brain histamine receptors as targets for antidepressant
drugs. Nature 272: 329 - 333
- (370) KAPLAN, J., DAWSON, S., VAUHG, T., GREEN, R., WYATT,
R.J. (1974):
Effect of prolonged chlorpromazine administration on the
sleep of chronic schizophrenics. Arch. Gen. Psychiatry
31: 62 - 66
- (371) KASHANI, J.H., HODGES, K.K., SHEKIM, W.O. (1980):
Hypomanic reaction to amitriptyline in a depressed
child. Psychosomatics 21: 867 - 868
- (372) KAY, D.W.K., FAHY, T., GARSIDE, R.F. (1970):
A seven - month double - blind trial of amitriptyline
and diazepam in ECT - treated depressed patients. Brit. J.
Psychiatry 117: 667 - 671
- (373) KEITNER, G.I., RAHMAN, S. (1984):
Reversible neurotoxicity with combined lithium -
haloperidol - administration. J. Clin. Psychopharmacol.
4: 104 - 105
- (374) KENNEDY, S., THOMPSON, R., STANCER, H.C., ROY, A.,
PERSAD, E. (1983):
Life events precipitating mania. Brit. J. Psychiatry
142: 398 - 403
- (375) KENT, T.A., WILBER, R.D. (1982):
Reserpine withdrawal psychosis: The possible role of
denervation supersensitivity of receptors. J. Nerv.
Ment. Dis. 170: 502 - 504
- (376) KIELHOLZ, P. (1983):
Multifaktorielle Depressionsbehandlung. Schw. Arch.
Neurol. Neurochir. Psychiat. 132: 215 - 224
- (377) KING, J.R., HULLIN, R.P. (1983):
Withdrawal symptoms from lithium. Four case reports and
a questionnaire study. Brit. J. Psychiatry 143: 30 - 35

- (378) KLAWANS, H.L. (1973):
The pharmacology of tardive dyskinesia. Amer. J. Psychiatry 130: 82 - 86
- (379) KLAWANS, H.L., MARGOLIN, D.I. (1975):
Amphetamine - induced dopaminergic supersensitivity in guinea pigs. Implications in psychosis and human movements disorders. Arch. Gen. Psychiatry 32: 725 - 732
- (380) KLEIN, D.F., DAVIS, J.M. (1969):
Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders. Baltimore (Williams & Wilkins)
- (381) KLEIN, D.F., GITTLEMAN, R., QUITKIN, F., RIFKIN, A. (1980):
Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders. Baltimore - London (Williams & Wilkins), 2. Aufl.
- (382) KLEIN, H.E., BROUCEK, B., GREIL, W. (1981 A):
Lithium withdrawal triggers psychotic states. Brit. J. Psychiatry 139: 255 - 256
- (383) KLEIN, H.E., GREIL, W., ENGEL - SITTFELD, P. (1981 B):
Withdrawal effects following lithium maintenance treatment. in: J.M. DAVIS, J.W. MAAS (eds.), The affective disorders, Washington DC (American Psychiatric Press), S. 347 - 355
- (384) KLEIN, J.J., SEGAL, R.L., WARNER, R.R.P. (1964):
Galactorrhea due to imipramine. Report of a case. New. Eng. J. Med. 271: 510 - 512
- (385) KLEIN, M. (1964):
Galactorrhea (letter). J.A.M.A. 189: 593
- (386) KLERNAN, G.L. (1963):
Assessing the influence of the hospital milieu upon the effectiveness of psychiatric drug therapy: Problems of conceptualization and of research methodology. J. Nerv. Ment. Dis. 137: 143 - 154

- (387) KLERMAN, G.L. (1978):
Long - term treatment of affective disorders. in: M.A. LIPTON, A. DIMASCIO, K.F. KILLAM (eds.), Psychopharmacology: A generation of progress, New York (Raven Press), S. 1303 - 1311
- (388) KLERMAN, G.L., PAYKEL, E.S. (1970):
Long - term drug therapy in affective disorders. Theoretical and methodological issues in current research on lithium. Int. Pharmacopsychiat. 5: 80 - 99
- (389) KLERMAN, G.L., DIMASCIO, A., WEISSMAN, M., PRUSOFF, B., PAYKEL, E.S. (1974):
Treatment of depression by drugs and psychotherapy. Amer. J. Psychiatry 131: 186 - 191
- (390) KRAEPELIN, E. (1904):
Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Bd. II. Klinische Psychiatrie. Leipzig (J.A. Barth), 7. Aufl.
- (391) KRAFT, T.B. (1977):
Ernstige abtinentieverschijnselen na het gebruik van clomipramine (letter). Ned. T. Geneesk. 121: 1293
- (392) KRAMER, J.C., KLEIN, D.F., FINK, M. (1961):
Withdrawal symptoms following discontinuation of imipramine therapy. Amer. J. Psychiatry 118: 549 - 550
- (393) KRAUTHAMMER, C., KLERMAN, G.L. (1978):
Secondary mania. Manic syndromes associated with antecedent physical illness or drugs. Arch. Gen. Psychiatry 35: 1333 - 1339
- (394) KRUCKO, J. (1978):
Sozialpsychiatrische Gründe der Nichteinnahme verordneter Medikamente und der Rückfallhäufigkeit bei psychotischen Patienten. Int. Pharmacopsychiat. 13: 234 - 249
- (395) KUCHARSKI, L.T., ALEXANDER, P., TUNE, L., COYLE, J. (1984):
Serum neuroleptic concentrations and clinical response: A radioreceptor assay investigation of acutely psychotic patients. Psychopharmacology 82: 194 - 198

- (396) KUHN, R. (1957):
Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem
Iminodibenzylderivat (G 22355). Schweiz. Med. Wschr. 87:
1135 - 1140
- (397) KUHN, W.F., JONES, D.R., LIPPMANN, S.B., EMBRY, C.K.,
WILLIAMS, W.M., MANSHADI, M.S., HURST, H.E. (1984):
Clinical and pharmacological considerations in
elimination of tricyclic antidepressants and metabolites
after overdose. J. Clin. Psychopharmacol. 4: 158 - 160
- (398) KUHS, H., EICKELMANN, B. (1985):
Unterbrechen der neuroleptischen Medikation als Mittel
der antipsychotischen Therapie? Psycho 11: 466 - 467
- (399) KUIPERS, L., BERKOWITZ, R., LEFF, J.P. (1981):
Verhütung eines Rückfalls: Eine Interventionsstudie mit
Familien schizophrener Patienten. in: M.C. ANGERMEYER,
O. DÖHNER (ed.), Chronisch Kranke Kinder und Jugendliche
in der Familie, Stuttgart (Enke), S. 100 - 106
- (400) KUIPERS, L., BERKOWITZ, R., EBERLEIN - FRIES, R., LEFF,
J.P. (1983):
Familienerfahrungen mit der Schizophrenie: Möglichkeiten
der Modifikation. Nervenarzt 54: 139 - 143
- (401) KUMAR, A., CHANDRA, O., SAXENA, P.N. (1981):
Effect of haloperidol withdrawal on motor activity and
circadian rhythm of rats. Arzneim. - Forsch. / Drug Res.
31: 1096 - 1098
- (402) KUPFER, D.J., WYATT, R.J., GREENSPAN, K., SNYDER, F.
(1970):
Lithium and sleep in affective illness. Arch. Gen.
Psychiatry 23: 35 - 40
- (403) KUPFER, D.J., DETRE, T.P. (1978):
Tricyclic and monoamineoxidase - inhibitor antide-
pressants: Clinical use. in: L.L. IVERSEN, S.D. IVERSEN,
S.H. SNYDER (eds.), Handbook of psychopharmacology Vol. 14:
Affective disorders: Drug action in animals and man,
New York (Plenum Press), S. 199 - 232
- (404) KURLAN, R., SHOULSON, I. (1982):
Up and down regulation: Clinical significance of nervous
system receptor - drug interaction. Clinical
Neuropharmacology 5: 345 - 350

- (405) KURLAND, A.A., HUANG, C.L., HALLAM, K.J., HANLON, T.E. (1965):
Further studies of chlorpromazine metabolism and relapse rate. J. Psychiatr. Res. 3: 27 - 35
- (406) LACOURSIERE, R.B., SPOHN, H.E., THOMPSON, K. (1976):
Medical effects of abrupt neuroleptic withdrawal. Compr. Psychiatry 17: 285 - 294
- (407) LAMPING, D.L., SPRING, B., GELENBERG, A.J. (1984):
Effects of two antidepressants on memory performance in depressed outpatients: A double - blind study.
Psychopharmacology 84: 254 - 261
- (408) LANGER, D.H., BROWN, G.L., DOCHERTY, J.P. (1981):
Dopamine receptor supersensitivity and schizophrenia: A review. Schizophr. Bull. 7: 208 - 224
- (409) LAPIERRE, Y.D., ANDERSON, K. (1983):
Dyskinesia associated with amoxapine antidepressant therapy: A case report. Amer. J. Psychiatry 140: 493 - 494
- (410) LAPIERRE, Y.D., GAGNON, A., KOKKINIDIS, L. (1980):
Rapid recurrence of mania following lithium withdrawal. Biol. Psychiatry 15: 859 - 864
- (411) LAUGHREN, T.P., BROWN, W.A., WILLIAMS, B.W. (1979):
Serum prolactin and clinical state during neuroleptic treatment and withdrawal. Amer. J. Psychiatry 136: 108 - 110
- (412) LAW, W., PETTI, T.A., KAZDIN, A.E. (1981):
Withdrawal symptoms after graduated cessation of imipramine in children. Amer. J. Psychiatry 138: 647 - 650
- (413) LEFF, J.P. (1973):
Influence of selection of patients on results of clinical trials. Brit. Med. J. 4, 156 - 158
- (414) LEFF, J.P. (1979):
Die Kombination von psychiatrischer Pharmakotherapie mit Soziotherapie. Nervenarzt 50: 501 - 509

- (415) LEFF, J.P., WING, J.K. (1971):
Trial of maintenance therapy in schizophrenia. Brit.
Med. J. 3, 599 - 604
- (416) LEFF, J.P., VAUGHN, C. (1980):
The interaction of life events and relatives' expressed
emotion in schizophrenia and depressive neurosis. Brit.
J. Psychiatry 136: 146 - 153
- (417) LEFF, J.P., VAUGHN, C. (1981):
The role of maintenance therapy and relatives' expressed
emotion in relapse of schizophrenia: A two - year
follow - up. Brit. J. Psychiatry 139: 102 - 104
- (418) LEFF, J.P., KUIPERS, L., BERKOWITZ, R., EBERLEIN -
FRIES, R., STURGEON, D. (1982):
A controlled trial of social intervention in the
families of schizophrenic patients. Brit. J. Psychiatry
141: 121 - 134
- (419) LEFF, J.P., KUIPERS, L., BERKOWITZ, R., STURGEON, D.
(1985):
A controlled trial of social intervention in the
families of schizophrenic patients: Two year follow -
up. Brit. J. Psychiatry 146: 594 - 600
- (420) LE GASSICKE, J., ASHCROFT, G.W., ECCLESTON, D., EVANS,
J.I., OSWALD, I., RITSON, E.B. (1965):
The clinical state, sleep and amine metabolism of a
tranylcypromine ("Parnate") addict. Brit. J. Psychiatry
111: 357 - 364
- (421) LESSER, I. (1983):
Case report of withdrawal dyskinesia associated with
amoxapine. Amer. J. Psychiatry 140: 1358 - 1359
- (422) LEVY, S.T., FORREST, J.N., HENINGER, G.R. (1973):
Lithium - induced diabetes insipidus. Manic symptoms,
brain and electrolyte correlates, and chlorothiazide
treatment. Amer. J. Psychiatry 130: 1014 - 1017
- (423) LIEBERMAN, J. (1981):
Cholinergic rebound in neuroleptic withdrawal syndromes
(letter). J. Clin. Psychiatry 42: 179

- (424) LIEBERMAN, J.A., KANE, J.M., GADALETA, D., BRENNER, R., LESSER, M.S., KINON, B. (1984): Methylphenidate challenge as a predictor of relapse in schizophrenia. *Amer. J. Psychiatry* 141: 633 - 638
- (425) LIEBOWITZ, M.R., QUITKIN, F.M., STEWART, J.W., MCGRATH, P.J., HARRISON, W., RABKIN, J., TRICAMO, E., MARKOWITZ, J.S., KLEIN, D.F. (1984): Phenelzine v imipramine in atypical depression. A preliminary report. *Arch. Gen. Psychiatry* 41: 669 - 677
- (426) LINDEN, M., MÜLLER - OERLINGHAUSEN, B., SCHÜSSLER, G., WOLKE - BURGER, H. (1983): Dosages and serum levels of amitriptyline in depressed outpatients under routine treatment conditions. Supporting low - dose therapy? *Psychopharmacol. Bull.* 19: 106 - 108
- (427) LINGJAERDE, O. (1981): Long - term neuroleptic treatment: Risks. General introduction. *Acta Psychiatr. Scand.* 63, Suppl. 291: 65 - 69
- (428) LINGJAERDE, O., EDLUND, A.H., GORMSEN, C.A., GOTTFRIES, C.G., HAUGSTAD, A., HERMANN, I.L., HOLLNAGEL, P., MÄKIMATTILA, A., RASMUSSEN, K.E., REMVIG, J., ROBAK, O.H. (1974): The effect of lithium carbonate in combination with tricyclic antidepressants in endogenous depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 50: 223 - 242
- (429) LINKOWSKI, P., HUBAIN, P., VON FRENCKELL, R., MEDLEWICZ, J. (1984): Haloperidol plasma levels and clinical response in paranoid schizophrenics. *Eur. Arch. Psychiatr. Neurol. Sci.* 234: 231 - 236
- (430) LOEKKEGAARD, H., ANDERSEN, N.F., HENRIKSEN, E., BARTELS, P.D., BRAHM, M., BAASTRUP, P.C., JORGENSEN, H.E., LARSEN, M., MUNCK, O., RASMUSSEN, K., SCHRÖDER, H. (1985): Renal function in 153 manic - depressive patients treated with lithium for more than five years. *Acta Psychiatr. Scand.* 71: 347 - 355

- (431) LONOWSKI, D.J., STERLING, F.E., KENNEDY, J.C. (1978):
Gradual reduction of neuroleptic drugs among chronic schizophrenics. A double - blind controlled study.
Acta Psychiatr. Scand. 57: 97 - 102
- (432) LOO, H., OLIE, J.P. (1984):
Problemes lies a l'arret des antidepresseurs et du lithium. Therapie 39: 403 - 410
- (433) LOWRY, M.R., DUNNER, F.J. (1980):
Seizures during tricyclic therapy. Amer. J. Psychiatry 137: 1461 - 1462
- (434) LUCHINS, D.J., FREED, W.J., WYATT, R.J. (1980):
The role of cholinergic supersensitivity in the medical symptoms associated with withdrawal of antipsychotic drugs. Amer. J. Psychiatry 137: 1395 - 1398
- (435) LUND, Y., NISSEN, M., RAFAELSEN, O.J. (1982):
Long - term lithium treatment and psychological functions. Acta Psychiatr. Scand. 65: 233 - 244
- (436) LUPOLOVER, R., DAZZI, H., WARD, J. (1982):
Rebound phenomena: Results of a 10 years' (1970 - 1980) literature review. Int. Pharmacopsychiat. 17: 194 - 237
- (437) LUTZ, E.G. (1965):
Dissipation of phenothiazine effect and recurrence of schizophrenic psychosis. Dis. Nerv. Syst. 26: 355 - 357
- (438) MACDONALD, M.L., TOBIAS, L.L. (1976):
Withdrawal causes relapse? Our response. Psychol. Bull. 83: 448 - 451
- (439) MAGGS, R. (1979):
Stopping lithium prophylaxis (letter). Brit. Med. J. 1, 623
- (440) MAGLIOZZI, J.R., HOLLISTER, L.E. (1985):
Elimination half - life and bioavailability of haloperidol in schizophrenic patients. J. Clin. Psychiatry 46: 20 - 21

- (441) MALAS, K.L., VAN KAMMEN, D.P. (1982):
Markedly elevated creatine phosphokinase levels after neuroleptic withdrawal. *Amer. J. Psychiatry* 139: 231 - 232
- (442) MANN, A.M., MACPHERSON, A.S. (1959):
Clinical experience with imipramine (G 22355) in the treatment of depression. *Can. Psychiat. Assoc. J.* 4: 38 - 47
- (443) MANN, S.C., GREENSTEIN, R.A., EILERS, R. (1983):
Early onset of severe dyskinesia following lithium - haloperidol treatment (letter). *Amer. J. Psychiatry* 140: 1385 - 1386
- (444) MANOS, N., GKIOUZEPAS, J., LOGOTHETIS, J. (1981 A):
The need for continuous use of antiparkinsonian medication with chronic schizophrenic patients receiving long - term neuroleptic therapy. *Amer. J. Psychiatry* 138: 184 - 188
- (445) MANOS, N., GKIOUZEPAS, J., TZOTZORAS, T. TZANETOGLOU, A. (1981 B):
Gradual withdrawal of antiparkinson medication in chronic schizophrenics: Any better than the abrupt? *J. Nerv. Ment. Dis.* 169: 659 - 661
- (446) MARDER, S.R., VAN KAMMEN, D.P., DOCHERTY, J.P., RAYNER, J., BUNNEY, W.E. (1979):
Predicting drug - free improvement from schizophrenic psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 36: 1080 - 1085
- (447) MARJERRISON, G., IRVINE, D., STEWART, C.N., WILLIAMS, R., MATHEU, H., DEMAY, M. (1964):
Withdrawal of long - term phenothiazines from chronically hospitalized psychiatric patients. *Can. Psychiat. Assoc. J.* 9: 290 - 298
- (448) MARGO, A., MACMAHON, P. (1982):
Lithium withdrawal triggers psychosis. *Brit. J. Psychiatry* 141: 407 - 410
- (449) MARRIOTT, P., PANSA, M., HIEP, A. (1984):
Intervals between long acting neuroleptics: Outcome and re - admission variables. *Prog. Neuro - Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 8: 109 - 114

- (450) MAVROIDIS, M.L., KANTER, D.R., GREENBLUM, D.N., GARVER, D.L. (1984):
Adrenergic - receptor desensitization and course of clinical improvement with desipramine treatment. Psychopharmacology 83: 295 - 296
- (451) MAY, P.R.A. (1974):
Treatment of schizophrenia: I. A critique of reviews of the literature. Compr. Psychiatry 15: 179 - 186
- (452) MAY, P.R.A., VAN PUTTER, T. (1974):
Treatment of schizophrenia: II. A proposed rating scale of design and outcome for use in literature surveys. Compr. Psychiatry 15: 267 - 275
- (453) MCCARLEY, R.W. (1982):
REM sleep and depression. Common neurobiological control mechanisms. Amer. J. Psychiatry 139: 565 - 570
- (454) MCCARTHY, J.J. (1978):
"Tardive psychosis" (letter). Amer. J. Psychiatry 135: 625 - 626
- (455) MCCREADIE, R.G., MORRISON, D.P. (1985):
The impact of lithium in south - west scotland. I. Demographic and clinical findings. Brit. J. Psychiatry 146: 70 - 74
- (456) MCCREADIE, R.G., MCCORMICK, M., MORRISON, D.P. (1985):
The impact of lithium in south - west scotland. III. The discontinuation of lithium. Brit. J. Psychiatry 146: 77 - 80
- (457) MCEVOY, J.P., HOWE, A.C., HOGARTY, G.E. (1984):
Differences in the nature of relapse and subsequent inpatient course between medication - compliant and noncompliant schizophrenic patients. J. Nerv. Ment. Dis. 172: 412 - 416
- (458) MEADOW, A., DONLON, P.T., BLACKER, K.H. (1975):
Effects of phenothiazines on anxiety and cognition in schizophrenia. Dis. Nerv. Syst. 36: 203 - 208

- (459) MELIA, P.I. (1979):
Prophylactic lithium: A double - blind trial in
recurrent affective disorders. Brit. J. Psychiatry 116:
621 - 624

- (460) MELNYCK, W.T., WORTHINGTON, A.G., LAVERTY, S.G. (1966):
Abrupt withdrawal of chlorpromazine and thioridazine
from schizophrenic in - patients. Can. Psychiat. Assoc.
J. 11: 410 - 413

- (461) MENDELS, J., RAMSEY, A., DYSON, L., FRAZER, A. (1979):
Lithium as an antidepressant. Arch. Gen. Psychiatry 36:
845 - 846

- (462) MENDLEWICZ, J. (1984):
Lithium discontinuation in bipolar illness: A double -
blind prospective controlled study. in: G.U. CORSINI
(ed.), Current trends in lithium and rubidium therapy,
Lancaster - Boston - The Hague - Dordrecht (MTP Press),
S. 135 - 141

- (463) MENDLEWICZ, J., FIEVE, R.R., RAINER, J.D., FLEISS, J.L.
(1972):
Manic - depressive illness: A comparative study of
patients with and without a family history. Brit. J.
Psychiatry 120: 523 - 530

- (464) MENDLEWICZ, J., FIEVE, R.R., STALLONE, F. (1973 A):
Relationship between the effectiveness of lithium
therapy and family history. Amer. J. Psychiatry 130:
1011 - 1013

- (465) MENDLEWICZ, J., FIEVE, R.R., RAINER, J.D., CATALDO, M.
(1973 B):
Affective disorder on paternal and maternal sides.
Observations in bipolar (manic - depressive) patients
with and without a family history. Brit. J. Psychiatry
122: 31 - 34

- (466) MERRY, J. (1979):
Stopping lithium prophylaxis (letter). Brit. Med. J. 1,
893

- (467) MERRY, J., REYNOLDS, C.M., BAILEY, J., COPPEN, A.
(1976):
Prophylactic treatment of alcoholism by lithium
carbonate. A controlled study. Lancet 2, 481 - 482

- (468) MEZZICH, J.E., EVANCZUK, K.J., MATHIAS, R.J., COFFMAN, G.A. (1984):
Symptoms and hospitalization decisions. Amer. J. Psychiatry 141: 764 - 769
- (469) MIKHAJLOVA, N.M., SERWERNII, A.A. (1980):
Effekt otmeny dlitelnoj profilaktitscheskoj litieroj terapii (Effekt eines Abbruches einer prophylaktischen Dauertherapie mit Lithium). Schurnal Nevropathologija i Psichiatrija 8: 1216 - 1220
- (470) MINDHAM, R.H.S., HOWLAND, C., SHEPHERD, M. (1972):
Continuation therapy with tricyclic antidepressants in depressive illness. Lancet 2, 854 - 855
- (471) MINDHAM, R.H.S., HOWLAND, C., SHEPHERD, M. (1973):
An evaluation of continuation therapy with tricyclic antidepressants in depressive illness. Psychol. Med. 3: 5 - 17
- (472) MINSKER, E.J., PANTELEEVA, G.P., GINDILIS, V.M., MIKHAJLOVA, N.M., BELIAEV, B.S. (1977):
Role of clinical and pharmacokinetic parameters in predicting the effectiveness of lithium salts in patients with affective psychoses. Zh. Nevropat. Psikhiat. 77: 1209 - 1214
- (473) MIRIN, S.M., SCHATZBERG, A.F., CREASY, D.E. (1981):
Hypomania and mania after withdrawal of tricyclic antidepressants. Amer. J. Psychiatry 138: 87 - 89
- (474) MÖLLER, H.J., GRIESSHAMMER, C., HACKER, H. (1984):
Einschneidende Lebensereignisse im Vorfeld von akuten psychischen Erkrankungen. Eur. Arch. Psychiatr. Neurol. Sci. 234: 118 - 124
- (475) MORGAN, R., CHEADLE, J. (1974):
Maintenance treatment of chronic schizophrenia with neuroleptic drugs. Acta Psychiatr. Scand. 50: 78 - 85
- (476) MORRIS, J.B., BECK, A.T. (1974):
The efficacy of antidepressant drugs. A review of research (1958 - 1972). Arch. Gen. Psychiatry 30: 667 - 674

- (477) MORTON, M.R. (1968):
A study of the withdrawal of chlorpromazine or trifluoperazine in chronic schizophrenia. Amer. J. Psychiatry 124: 1585 - 1588

- (478) MÜLLER, P. (ed.) (1982):
Zur Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen. Ergebnisse einer Doppelblinduntersuchung. Forum der Psychiatrie NF Bd. 14, Stuttgart (Enke)

- (479) MÜLLER, P. (1983):
Was sollen wir Schizophrenen raten: Medikament|se Langzeitprophylaxe oder Intervallbehandlung? Nervenarzt 54: 477 - 485

- (480) MÜLLER, P., KIND, J., LOHRENGEL, S., STEUBER, H., HARTMANN, W., JUNG, F., PUDEL, V. (1977):
Die neuroleptische Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen. Vorläufige Mitteilung. Nervenarzt 48: 560 - 561

- (481) MÜLLER - OERLINGHAUSEN, B. (1977):
10 Jahre Lithium - Katamnese. Nervenarzt 48: 483 - 493

- (482) MÜLLER - OERLINGHAUSEN, B. (1978):
Antidepressive Langzeitmedikation, unter besonderer Berücksichtigung der Lithiumsalze. Nervenarzt 49: 507 - 517

- (483) MÜLLER - OERLINGHAUSEN, B. (1982):
Psychological effects, compliance, and response to long - term lithium. Brit. J. Psychiatry 141: 411 - 419

- (484) MÜLLER - OERLINGHAUSEN, B. (1985):
Lithium long - term treatment. Does it act via serotonin? Pharmacopsychiat. 18: 214 - 217

- (485) MÜLLER - OERLINGHAUSEN, B., BAUER, H., GIRKE, W., KANOWSKI, S., GONCALVES, N. (1977):
Impairment of vigilance and performance under lithium - treatment. Studies in patients and normal volunteers. Pharmakopsychiatr. 10: 67 - 78

- (486) MÜLLER- OERLINGHAUSEN, B., HAMANN, S., HERRMANN, W.M., KROPP, D. (1979):
Effects of lithium on vigilance, psychomotoric performance, and mood. *Pharmakopsychiat.* 12: 388 - 396

- (487) MÜLLER - OERLINGHAUSEN, B., ALBRECHT, J., KAMPF, D. (1981):
Lithium - Prophylaxe und Nierenfunktion: Zusammenfassende Beurteilung und Richtlinien zur Therapieüberwachung. *Nervenarzt* 52: 113 - 115

- (488) MÜLLER - SPAHN, F., ACKENHEIL, M., ALBUS, M., MAY, G., NABER, D., WELTER, D., ZANDER, K. (1984):
Neuroendocrine effects of apomorphine in chronic schizophrenic patients under long - term neuroleptic therapy and after drug withdrawal: Relations to psychopathology and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 84: 436 - 440

- (489) MUFF, S., MEIENBERG, O. (1983):
Irreversible neurologische Schäden durch Lithiumtherapie. *Dtsch. Med. Wschr.* 108: 663 - 665

- (490) MULLER, P., SEEMAN, P. (1978):
Dopaminergic supersensitivity after neuroleptics: Time - course and specificity. *Psychopharmacology* 60: 1 - 11

- (491) MURPHY, D.L. (1977):
The behavioral toxicity of monoamine oxidase - inhibiting antidepressants. *Adv. Pharmacol. Chemother.* 14: 71 - 105

- (492) MURPHY, D.L., SHILING, D.J., MURRAY, R.M. (1978):
Psychoactive drug responder subgroups: Possible contributions to psychiatric classification. in: M.A. LIPTON, A. DIMASCIO, K.F. KILLAM (eds.), *Psychopharmacology: A generation of progress*, New York (Raven Press), S. 807 - 820

- (493) MURRAY, J. (1981):
Long - term psychotropic drug - taking and the process of withdrawal. *Psychol. Med.* 11: 853 - 858

- (494) MURRAY, J., DUNN, G., WILLIAMS, P., TARNOPOLSKY, A. (1981):
Factors affecting the consumption of psychotropic drugs. *Psychol. Med.* 11: 551 - 560

- (495) NABER, D., FISCHER, H., ACKENHEIL, M. (1979):
Effect of long - term neuroleptic treatment on dopamine tuberoinfundibular system: Development of tolerance? Communic. Psychopharmacol. 3: 59 - 65
- (496) NABER, D., FINKBEINER, C., FISCHER, B., ZANDER, K.-J., ACKENHEIL, M. (1980):
Effect of long - term neuroleptic treatment on prolactin and norepinephrine levels in serum of chronic schizophrenics: Relations to psychopathology and extrapyramidal symptoms. Neuropsychobiology 6: 181 - 189
- (497) NATHANSSON, J.A., REDMOND, D.E. (1981):
Morphine withdrawal causes supersensitivity of adrenergic receptor response. Life Sci. 28: 1353 - 1360
- (498) National Institute of Mental Health Psychopharmacology Research Branch Collaboratory Study Group (1968):
Short - term improvement in schizophrenia: The contribution of background factors. Amer. J. Psychiatry 124: 900 - 909
- (499) National Institute of Mental Health / National Institute of Health Consensus Development Statement (1985):
Mood disorders: Pharmacologic prevention of recurrences. Consensus development panel. Amer. J. Psychiatry 142: 469 - 476
- (500) NEDOPIL, N., RÜTHER, E. (1981):
Initial improvement as predictor of outcome of neuroleptic treatment. Pharmacopsychiat. 14: 205 - 207
- (501) NELSON, J.C., SCHOTTENFELD, R.S., CONRAD, C.D. (1983):
Hypomania after desipramine withdrawal. Amer. J. Psychiatry 140: 624 - 625
- (502) NIEMEGEREERS, C.J.E., LEYSEN, J.E. (1983):
The pharmacological and biochemical basis of neuroleptic treatment in schizophrenia. A provocative review article. Int. Drug Ther. Newsl. 18:29 - 32
- (503) NIES, A. (1984):
Differential response patterns to MAO inhibitors and tricyclics. J. Clin. Psychiatry 45: 70 - 77

- (504) NININGER, J.E. (1981):
Neuroleptics, antiparkinsonian medication, and
schizophrenia (letter). *Amer. J. Psychiatry* 138: 1389
- (505) NISHIKAWA, T., TSUDA, A., TANAKA, M., KOGA, I., UCHIDA,
Y. (1982):
Prophylactic effect of neuroleptics in symptom - free
schizophrenics. *Psychopharmacology* 77: 301 - 304
- (506) NISHIKAWA, T., TSUDA, A., TANAKA, M., HOAKI, Y., KOGA,
I., UCHIDA, Y. (1984):
Prophylactic effect of neuroleptics in symptom - free
schizophrenics: A comparative dose - response study of
haloperidol and propericiazine. *Psychopharmacology* 82:
153 - 156
- (507) NURNBERGER, J.I. (1985):
Diuretic - induced lithium toxicity presenting as mania.
J. Nerv. Ment. Dis. 173: 316 - 318
- (508) O'CONNELL, R.A., MAYO, J.A., ENG, L.K., JONES, J.S.,
GABEL, R.H. (1985):
Social support and long - term lithium outcome.
Brit. J. Psychiatry 147: 272 - 275
- (509) OESTERGGARD, G.Z., PEDERSEN S.E. (1982):
Neonatal effects of maternal clomipramine treatment.
Pediatrics 69: 233 - 234
- (510) OFFENKRANTZ, W.C. (1962):
Multiple somatic complaints as a precursor of
schizophrenia. *Amer. J. Psychiatry* 119: 258 - 259
- (511) OLBRICH, R. (1983):
Expressed emotion (EE) und die Auslösung schizophrener
Episoden: Eine Literaturübersicht. *Nervenarzt* 54: 113
121
- (512) OLSON, G.W., PETERSON, D.B. (1960):
Sudden removal of tranquilizing drugs from chronic
psychiatric patients. *J. Nerv. Ment. Dis.* 131: 252 - 255

- (513) OLSON, G.W., PETERSON, D.B. (1962):
Intermittent chemotherapy for chronic psychiatric inpatients. *J. Nerv. Ment. Dis.* 134: 145 - 149
- (514) OLTMAN, J.E., FRIEDMAN, S. (1964):
Relapses following treatment with antidepressant drugs. *Dis. Nerv. Syst.* 25: 699 - 701
- (515) OSTOW, M. (1984):
Mania and drug withdrawal (letter). *J. Clin. Psychopharmacol.* 4: 118
- (516) OWEN, F., CROSS, A.J., CROW, T.J., LONGDEN, A., POULTER, M., RILEY, G.J. (1979):
Increased dopamine - receptor sensitivity in schizophrenia. *Lancet* 2, 223 - 226
- (517) OWEN, F., CROSS, A.J., CROW, T.J., LOFTHOUSE, R., POULTER, M. (1981):
Neurotransmitter receptors in brain in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 63. Suppl. 291
- (518) PAIONI, R., WALDMEIER, P., DELINI - STULA, A., LANGER, G., SCHÖNBECK, G., BECKMANN, H. (1983):
Antidepressiva: Grundlagen und Therapie. in: G. LANGER, H. HEIMANN (eds.), *Psychopharmaka. Grundlagen und Therapie*, Wien - New York (Springer), S. 57 - 159
- (519) PALERMO - NETO, J. (1982):
Supersensitivity, drug withdrawal, and open field behaviour. *Psychopharmacol. Bull.* 18: 11 - 12
- (520) PALLADINO, A. (1983):
Adverse reactions to abrupt discontinuation of phenelzine (letter). *J. Clin. Psychopharmacol.* 3: 206 - 207
- (521) PANDEY, G.N., GARVER, D.L., TAMMINGA, C., ERICKSEN, S., ALI, S.I., DAVIS, J.M. (1977):
Postsynaptic supersensitivity in schizophrenia. *Amer. J. Psychiatry* 134: 518 - 522

- (522) PANDEY, G.N., DORUS, E., CASPER, R.C., JANICEK, P., DAVIS, J.M. (1984):
Lithium transport in red cells of patients with affective disorders. Prog. Neuro - Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 8: 547 - 555
- (523) PARKES, C.M., BROWN, G.W., MONCK, E.M. (1962):
The general practitioner and the schizophrenic patient. Brit. Med. J. 1, 972 - 976
- (524) PARY, R.S., KLONTZ, W., FOXWORTH, J.M. (1980):
Cholinergic rebounds and withdrawal syndromes (letter). Amer. J. Psychiatry 137: 261
- (525) PASAMANICK, B., SCARPITTI, F.R., LEFTON, M., DINITZ, S., WERNERT, J.J., MCPHEETERS, H. (1964):
Home vs hospital care for schizophrenics. J.A.M.A. 187: 177 - 181
- (526) PATZOLD, U., KRÜGER, H., ANGERMEYER, M. (1976):
Einfluß nicht - pharmakologischer Faktoren auf den Neuroleptikaverbrauch bei stationär - psychiatrischer Akutbehandlung. Psychiat. Prax. 3: 222 - 229
- (527) PAUL, G.L., TOBIAS, L.L., HOLLY, B.C. (1972):
Maintenance psychotropic drugs in the presence of active treatment programs. Arch. Gen. Psychiatry 27: 106 - 115
- (528) PAYKEL, E.S., DIMASCIO, A., HASKELL, D., PRUSOFF, B.A. (1975):
Effects of maintenance amitriptyline and psychotherapy on symptoms of depression. Psychol. Med. 5: 67 - 77
- (529) PAYKEL, E.S., DIMASCIO, A., KLERMAN, G.L., PRUSOFF, B.A., WEISSMANN, M.M. (1976):
Maintenance therapy of depression. Pharmacopsychiatry 9: 127 - 136
- (530) PEREL, J.M., MENDLEWICZ, J., SHOSTAK, M., KANTOR, S.J., GLASSMAN, A.H. (1976):
Plasma levels of imipramine in depression. Environmental and genetic factors. Neuropsychobiology 2: 193 - 202

- (531) PERENYI, A., GARDOS, G., SAMU, I., KALLOS, M., COLE, J.O. (1983):
Changes in extrapyramidal symptoms following
anticholinergic drug withdrawal. Clin. Neuropharmacol.
6: 55 - 61
- (532) PEROUTKA, S.J., LEBOVITZ, R.M., SNYDER, S.H. (1981):
Two distinct central serotonin receptors with different
physiological functions. Science 212: 827 - 829
- (533) PERRIS, H. (1984 A):
Life events and depression. Part 1. Effect of sex, age
and civil status. J. Affective Dis. 7: 11 - 24
- (534) PERRIS, H. (1984 B):
Life events and depression. Part 2. Results in dia-
gnostic subgroups, and in relation to the recurrence of
depression. J. Affective Dis. 7: 25 - 36
- (535) PERRIS, H. (1984 C):
Life events and depression. Part 3. Relation to severity
of the depressive syndrome. J. Affective Dis. 7: 37 - 44
- (536) PESELOW, E. (1982):
Discontinuation of Lithium. Meeting der American
Psychiatric Association, Toronto (Tonbandnachschrift)
- (537) PETERSEN, R.C., RICHELSON, E. (1982):
Anticholinergic activity of imipramine and some analogs
at muscarinic receptors of cultured mouse neuroblastoma
cells. Psychopharmacology 76: 26 - 28
- (538) PETTI, T.A., LAW, W. (1981):
Abrupt withdrawal of high - dose imipramine treatment in
children. J.A.M.A. 246: 768 - 769
- (539) PETURSSON, H., REVELEY, M.A., GLOVER, V., SANDLER, M.
(1981):
Urinary MOI inhibitor in psychiatric illness. Psychiatry
Res. 5: 335 - 340
- (540) PETURSSON, H., BHATTACHARYA, S.K., GLOVER, V., SANDLER,
M., LADER, M.H. (1982):
Urinary monoamine oxidase inhibitor and benzodiazepine
withdrawal. Brit. J. Psychiatry 140: 7 - 10

- (541) PIETZCKER, A. (1978):
Langzeitmedikation bei schizophrenen Kranken. Nervenarzt
49: 518 - 533
- (542) PITT, B. (1974):
Withdrawal symptoms after stopping phenelzine? Brit.
Med. J. 2, 332 - 333
- (543) PLATMAN, S.R. (1970):
Lithium carbonate: A drug of limited efficacy in the
prevention of manic - depressive disease. Int.
Pharmacopsychiat. 5: 132 - 136
- (544) PLATMAN, S.R., BOOKER, T.C. (1984):
The new long - term patient in the public mental
hospital: A follow up. Amer. J. Psychiatry 141: 794 -
795
- (545) POKORNY, A.D., KAPLAN, H.B., LORIMOR, R.J. (1983):
Effects of diagnosis and treatment history on relapse of
psychiatric patients. Amer. J. Psychiatry 140: 1598 -
1601
- (546) POLIZOS, P., ENGELHARDT, D.M., HOFFMAN, S.P., WAIZER, J.
(1973):
Neurological consequences of psychotropic drug
withdrawal in schizophrenic children. J. Autism. Child.
Schizophr. 3: 247 - 253
- (547) POLLAK, P., GAIO, J.-M., HOMMEL, M., PELLAT, J., PERRET,
J. (1985):
Effects of tiapride in tardive dyskinesia.
Psychopharmacology 85: 236 - 239
- (548) POMORA, N. (1984):
Recay in plasma lithium and normalization in red blood
cell choline following cessation of lithium in two
elderly individuals with Alzheimer - type dementia.
Biol. Psychiatry 19: 912 - 922
- (549) POST, R.M., STODDARD, F.J., GILLIN, J.C., BUCHSBAUM,
M.S., RUNKLE, D.C., BLACK, K.E., BUNNEY, W.E. (1977):
Alterations in motor activity, sleep, and biochemistry
in a cycling manic - depressive patient. Arch. Gen.
Psychiatry 34: 470 - 477

- (550) PRESKORN, S.H., SIMPSON, S. (1982):
Tricyclic - antidepressant - induced delirium and plasma
drug concentration. Amer. J. Psychiatry 139: 822 - 823

- (551) PRESKORN, S.H., OTHMER, S.C., LAI, C.-W., OTHMER, E.
(1984):
Tricyclic induced electroencephalogram abnormalities
and plasma drug concentrations. J. Clin. Psychopharma-
col. 4: 262 - 264

- (552) PRIEN, R.J. (1979 A):
Lithium in the treatment of schizophrenia and
schizoaffective disorders. Arch. Gen. Psychiatry 36:
852 - 853

- (553) PRIEN, R.J. (1979 B):
Lithium in the prophylactic treatment of affective
disorders. Arch. Gen. Psychiatry 36: 847 - 848

- (554) PRIEN, R.F. (1983):
Lithium and the long - term maintenance treatment of
recurrent depression: A continuing controversy. in: P.J.
CLAYTON, J.E. BARRETT (eds.), Treatment of depression:
Old controversies and new approaches, New York (Raven
Press), S. 105 - 114

- (555) PRIEN, R.F., COLE, J.O. (1968):
High dose chlorpromazine therapy in chronic schizo-
phrenia: Report of National Institute of Mental Health -
Psychopharmacology research branch collaborative study
group. Arch. Gen. Psychiatry 18: 482 - 495

- (556) PRIEN, R.F., LEVINE, J. (1984):
Research and methodological issues for evaluating the
therapeutic effectiveness of antidepressant drugs.
Psychopharmacol. Bull. 20: 250 - 257

- (557) PRIEN, R.F., COLE, J.O., BELKIN, N.F. (1968):
Relapse in chronic schizophrenics following abrupt
withdrawal of tranquillizing medication. Brit. J.
Psychiatry 115: 679 - 686

- (558) PRIEN, R.F., LEVINE, J., COLE, J.O. (1969):
High dose trifluoperazine therapy in chronic
schizophrenia. Amer. J. Psychiatry 126: 305 - 313

- (559) PRIEN, R.F., CAFFEY, E.M., KLETT, C.J. (1973 A):
Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic - depressive illness. Arch. Gen. Psychiatry 28: 337 - 341
- (560) PRIEN, R.F., KLETT, C.J., CAFFEY, E.M. (1973 B):
Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. Arch. Gen. Psychiatry 29: 420 - 425
- (561) PRIEN, R.F., CAFFEY, E.M., KLETT, C.J. (1974):
Factors associated with lithium responses in the prophylactic treatment of bipolar manic - depressive illness. Arch. Gen. Psychiatry 31: 189 - 192
- (562) PRIEN, R.F., KUPFER, D.J., MANSKY, P.A., SMALL, J.G., TUASON, V.B., VOSS, C.B., JOHNSON, W.E. (1984):
Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH collaborative study group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate - imipramine combination. Arch. Gen. Psychiatry 41: 1096 - 1104
- (563) PYKE, J., SEEMAN, M.V. (1981):
Neuroleptic - free intervals in the treatment of schizophrenia. Amer. J. Psychiatry 138: 1620 - 1621
- (564) QUITKIN, F., RIFKIN, A., KANE, J., RAMOS-LORENZI, J.R., KLEIN, D.F. (1978):
Prophylactic effect of lithium and imipramine in unipolar and bipolar II patients: A preliminary report. Amer. J. Psychiatry 135: 570 - 572
- (565) QUITKIN, F.M., RABKIN, J.G., ROSS, D., MCGRATH, P.J. (1984 A):
Duration of antidepressant drug treatment. What is an adequate trial? Arch. Gen. Psychiatry 41: 238 - 245
- (565a) QUITKIN, F.M., RABKIN, J.G., ROSS, D., STEWARD, J.W. (1984 B):
Identification of true drug response to antidepressants. Use of pattern analysis. Arch. Gen. Psychiatry 41: 782 - 786

- (566) RAJOTTE, P., DENBER, H.C. (1963):
Long - term community follow - up of formerly
hospitalized psychiatric patients. J. Nerv. Ment. Dis.
136: 445 - 454
- (567) RAPPAPORT, M., HOPKINS, H.K., HALL, K., BELLEZA, T.,
SILVERMAN, J. (1978):
Are there schizophrenics for whom drugs may be
unnecessary or contraindicated? Int. Pharmacopsychiat.
13: 100 - 111
- (568) RASSIDAKIS, N.C., KONDAKIS, X., PAPANASTASSIOU, A.,
MICHALAKEAS, A. (1970):
Withdrawal of antipsychotic drugs from chronic
psychiatric patients. Bull. Menninger Clin. 34: 216 -
222
- (569) RASTOGI, R.B., RASTOGI, S.K., LAPIERRE, Y.D., SINGHAL,
R.L. (1982):
Bromocriptine - induced changes in dopamine and gamma
aminobutyric acid in haloperidol withdrawn rats. Prog.
Neuro - Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 6: 443 - 447
- (570) RASTOGI, S.K., RASTOGI, R.B., SINGHAL, R.L., LAPIERRE,
Y.D. (1983):
Behavioural and biochemical alterations following
haloperidol treatment and withdrawal: The animal model
of tardive dyskinesia reexamined. Prog. Neuro - Psycho-
pharmacol. & Biol. Psychiat. 7: 153 - 164
- (571) RAVARIS, C.L., WEAVER, L.A., BROOKS, G.W. (1965):
A controlled study of fluphenazine enanthate in chronic
schizophrenic patients. Dis. Nerv. Syst. 26: 33 - 39
- (572) RAVARIS, C.L., WEAVER, L.A., BROOKS, G.W. (1967):
Further studies with fluphenazine enanthate: II. Relapse
rate in patients deprived of medication. Amer. J.
Psychiatry 124: 248 - 249
- (573) RAY, T.S., RAGLAND, R.E., CLARK, M.L. (1964):
Chlorpromazine in chronic schizophrenic women: Compari-
son of differential effects on various psychological
modalities during and after treatment. J. Nerv. Ment.
Dis. 138: 348 - 353

- (574) REHAVI, M., RAMOT, O., YAVETZ, B., SOKOLOVSKY, M. (1980):
Amitriptyline: Long - term treatment elevates alpha - adrenergic and muscarinic receptor binding in mouse brain. Brain. Res. 194: 443 - 453
- (575) REIMER, F. (1965):
Das "Absetzungs"- Delir. Nervenarzt 34: 446 - 447
- (576) REIMER, F., WESSELY - BOGNER, E. (1964):
Über Suicidversuche mit Amitriptylin. Nervenarzt 35: 221 - 222
- (577) RICHELSON, E. (1984):
The newer antidepressants: Structures, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and proposed mechanisms of action. Psychopharmacol. Bull. 20: 213 - 223
- (578) RICHELSON, E., DIVINETZ - ROMERO, S. (1977):
Blockade by psychotropic drugs of the muscarinic acetylcholine receptor in cultured nerve cells. Biol. Psychiatry 12: 771 - 785
- (579) RIFKIN, A., KURTIN, S.B., QUITKIN, F., KLEIN, D.F. (1973):
Lithium - induced folliculitis. Amer. J. Psychiatry 130: 1018 - 1019
- (580) RIFKIN, A., QUITKIN, F., HOWARD, A., KLEIN, D.F. (1975):
A study of abrupt lithium withdrawal. Psychopharmacologia 44: 157 - 158
- (581) RIFKIN, A., QUITKIN, F., RABINER, C.J., KLEIN, D.F. (1977):
Fluphenazine decanoate, fluphenazine hydrochloride given orally, and placebo in remitted schizophrenics. I. Relapse rates after one year. Arch. Gen. Psychiatry 34: 43 - 47
- (582) RIFKIN, A., QUITKIN, F., KANE, J., STRUVE, F., KLEIN, D.F. (1978):
Are prophylactic antiparkinson drugs necessary? A controlled study of procyclidine withdrawal. Arch. Gen. Psychiatry 35: 483 - 489

- (583) ROBERTS, H. (1985):
Neurotic patients who terminate their own treatment.
Brit. J. Psychiatry 146: 442 - 445
- (584) ROBINSON, D.S. (1984):
Adverse reactions, toxicities, and drug interaction of
newer antidepressants: Anticholinergic, sedative, and
other side effects. Psychopharmacol. Bull. 20: 280 - 290
- (585) ROSENFELD, A.A. (1979):
Depression and psychotic regression following prolonged
methylphenidate use and withdrawal: Case report. Amer.
J. Psychiatry 136: 226 - 228
- (586) ROSIC, N., OVERSTREET, D.H. (1982):
Facilitation of active avoidance responding following
chronic haloperidol treatment in rats.
Psychopharmacology 78: 135 - 136
- (587) ROSS, D.R., WALKER, J.I., PETERSON, J. (1983):
Akathisia induced by amoxapine. Amer. J. Psychiatry 140:
115 - 116
- (588) ROSS, S.B., ABERG - WISTEDT, A. (1983):
Inhibitors of serotonin and noradrenaline uptake in
human plasma after withdrawal of zimelidine and
chlomipramine treatment. Psychopharmacology 79: 298 -
303
- (589) ROTHSTEIN, C. (1960):
An evaluation of the effects of discontinuation of
chlorpromazine. New Engl. J. Med. 262: 67 - 69
- (590) ROTHSTEIN, C., ZELTZERMAN, J., WHITE, H.R. (1962):
Discontinuation of maintenance dosages of ataractic drugs
on a psychiatric continued treatment ward. J. Nerv.
Ment. Dis. 134: 555 - 560
- (591) ROWNTREE, D.W., NEVEN, S., WILSON, A. (1950):
The effects of diisopropylfluorophosphonate in
schizophrenia and manic depressive psychoses. J.
Neurol. Neurosurg. Psychiatry 13: 47 - 62

- (592) RÜGER, U. (1977 A):
Intrapsychische und familiendynamische Prozesse vor der manifesten Erkrankung und während der Lithium - Therapie einer endogenen Depression. Zeitschrift für Psychosomat. Med. und Psychoanalyse 23: 329 - 250
- (593) RÜGER, U. (1977 B):
Modification of psychodynamic processes during long - term lithium therapy. Pharmacopsychiat. 10: 334 - 335
- (594) SALE, I., KRISTALL, H. (1978):
Schizophrenia following withdrawal from chronic phenothiazine administration: A case report. Aust. New Zealand J. Psychiatry 12: 73 - 75
- (595) SANTOS, A.B., MCCURDY, L. (1980):
Delirium after abrupt withdrawal from doxepine: Case report. Amer. J. Psychiatry 137: 239 - 240
- (596) SASHIDHARAN, S.P., MCGUIRE, R.J. (1983):
Recurrence of affective illness after withdrawal of long - term lithium treatment. Acta Psychiatr. Scand. 68: 126 - 133
- (597) SATHANANTHAN, G.L., GERSHON, S. (1973):
Imipramine withdrawal: An akathisia - like syndrome. Amer. J. Psychiatry 130: 1286 - 1287
- (598) SAUTTER, F., GARVER, D. (1985):
Familial differences in lithium responsive versus lithium nonresponsive psychoses. J. Psychiat. Res. 19: 1 - 8
- (599) SCHIELE, B.C., VESTRE, N.D., STEIN, K.E. (1961):
A comparison of thioridazine, trifluoperazine, chlorpromazine and placebo: A double - blind controlled study on the treatment of chronic, hospitalized, schizophrenic patients. J. Clin. Exp. Psychopathol. & Quart. Rev. Psychiat. Neurol. 22: 151 - 162
- (600) SCHILDKRAUT, J.J., ROFFMAN, M., ORSULAK, P.J., SCHATZBERG, A.F., KLING, M.A., REIGLE, T.G. (1976):
Effects of short - and long - term administration of tricyclic antidepressants and lithium on norepinephrine turnover in brain. Pharmacopsychiat. 9: 193 - 202

- (601) SCHÖPPF, J. (1983):
Withdrawal phenomena after long - term administration of benzodiazepines. A review of recent investigations. Pharmacopsychiat. 16: 1 - 8
- (602) SCHOOLER, N.R., LEVINE, J., SEVERE, J.B., BRAUZER, B., DIMASCIO, A., KLERMAN, G.L., TUASON, V.B. (1980):
Prevention of relapse in schizophrenia. An evaluation of fluphenazine decanoate. Arch. Gen. Psychiatry 37: 16 - 24
- (603) SCHOU, M. (1974):
Heutiger Stand der Lithium - Rezidivprophylaxe bei endogenen affektiven Erkrankungen. Nervenarzt 45: 397 - 418
- (604) SCHOU, M. (1976):
What happened later to lithium babies? A follow - up study of children born without malformations. Acta Psychiatr. Scand. 54: 193 - 197
- (605) SCHOU, M. (1979):
Lithium as a prophylactic agent in unipolar affective illness. Comparison with cyclic antidepressants. Arch. Gen. Psychiatry 36: 849 - 851
- (606) SCHOU, M. (1980 A):
Lithium treatment of manic depressive illness. A practical guide. Basel (Karger)
- (607) SCHOU, M. (1980 B):
Lithium - Behandlung der manisch - depressiven Krankheit. Information für Arzt und Patienten. Stuttgart - New York (Thieme)
- (608) SCHOU, M. (1983 A):
Prophylaktische Lithiumbehandlung bei manisch - depressiver Krankheit: Erfahrungen und Fortschritte der letzten Jahre. Nervenarzt 54: 331 - 339
- (609) SCHOU, M. (1983 B):
Lithium treatment of manic - depressive illness. A practical guide. 2nd, revised edition. Basel - München - Paris - London - New York - Tokyo - Sydney (Karger)

- (610) SCHOU, M. (1984):
Recent developments in lithium treatment and research.
in: G.U. CORSINI (ed.), Current trends in lithium and
rubidium therapy. Lancaster - Boston The Hague -
Dordrecht (MTP Press), S. 3 - 10
- (611) SCHOU, M. (1985):
Fragen, die sich bei einer Lithium - Behandlung stellen.
Psycho 11: 58 - 62
- (612) SCHOU, M., HIPPIUS, H. (1983):
Lithium - Prophylaxe und operative Eingriffe. Münch.
Med. Wschr. 125: 705 - 706
- (613) SCHOU, M., THOMSEN, K., BAASTRUP, P.C. (1970):
Studies on the course of recurrent endogenous affective
disorders. Int. Pharmacopsychiat. 5: 100 - 106
- (614) SCHOU, M., AMDISEN, A., THOMSEN, K., VESTERGAARD, P.,
HETMAR, O., MELLERUP, E.T., PLENGE, P., RAFAELSEN, O.J.
(1982):
Lithium treatment regimen and renal water handling: The
significance of dosage pattern and tablet type examined
through comparison of results from two clinics with
different treatment regimens. Psychopharmacology 77:
387 - 390
- (615) SCHÜSSLER, G., LINDEN, M., MÜLLER - OERLINGHAUSEN, B.
(1984):
Langfristige Behandlung von Patienten in nervenärzt-
lichen Praxen mit Antidepressiva. Nervenarzt 55:
137 - 142
- (616) SCHWALB, H., ECKMANN, F., BRÜNNINHAUS, H. (1981):
Psychopharmaka und kardiale Risikofaktoren. Nervenarzt
52: 549 - 553
- (617) SCHWARTZ, D.A. (1962):
Paradoxical remission of psychosis. Arch. Gen.
Psychiatry 6: 315 - 319
- (617a) SEAGER, C.P., BIRD, R.L. (1962):
Imipramine with electrical treatment in depression - A
controlled trial. J. of Mental Science No. 456,
Vol. 108: 704 - 707

- (618) SELLERS, J., TYRER, P., WHITELEY, A., BANKS, D.C.,
BARER, D.H. (1982):
Neurotoxic effects of lithium with delayed rise in serum
lithium levels. Brit. J. psychiatry 140: 623 - 625
- (619) SERRY, M. (1969):
Lithium retention and response. Lancet 1, 1267 - 1268
- (620) SHADER, R.I., DIMASCIO, A. (eds.)(1970):
Psychotropic drugs side effects. Baltimore (Williams &
Wilkins)
- (622) SHAKIR, S.A., VOLKMAR, F.R., BACON, S., PFEFFERBAUM, A.
(1979):
Group psychotherapy as an adjunct to lithium
maintenance. Amer. J. Psychiatry 136: 455 - 456
- (623) SHAPIRO, A.K., STRUENING, E.L., SHAPIRO, E. (1980):
The reliability and validity of a placebo test. J.
Psychiat. Res. 15: 253 - 290
- (624) SHATAN, C. (1966):
Withdrawal symptoms after abrupt termination of
imipramine. Can. Psychiatr. Assoc. J. 11: 150 - 158
- (625) SHAWVER, M.D., GORHAM, D.R., LESKIN, L.W., GOOD, W.W.,
KABNICK, D.E. (1959):
Comparison of chlorpromazine and reserpine in
maintenance drug therapy. Dis. Nerv. Syst. 20: 452 - 457
- (626) SHEARER, W.T., SCHREINER, R.L., MARSHALL, R.E. (1972):
Urinary retention in a neonate secondary to maternal
ingestion of nortriptyline. J. Pediat. 81: 570 - 572
- (627) SHEN, W.W., BAIG, M.S.A., SATA, L.S., HOFSTATTER, L.
(1983):
Dopamine receptor supersensitivity and the chemoreceptor
trigger zone. Biol. Psychiatry 18: 917 - 921
- (628) SHEPHERD, M. (1981):
Continuation therapy with lithium and amitriptyline in
unipolar depressive illness: A controlled clinical
trial. Psychol. Med. 11: 409 - 416

- (629) SHRAND, H. (1982):
Agoraphobia and imipramine withdrawal? (letter)
Pediatrics 70: 825
- (630) SHOPSIN, B., JANOWSKY, D., DAVIS, J., GERSHON, S.
(1975):
Rebound phenomena in manic patients following
physostigmine. Preliminary observations. Neuropsychobiology 1: 180 - 183
- (631) SIMPSON, G.M., AMIN, M., KUNZ, E. (1965):
Withdrawal effects of phenothiazines. Compr. Psychiatry 6: 347 - 351
- (632) SIRIS, S.G., CHERTOFF, H.R., PEREL, J.M. (1979).
Rapid cycling affective disorder during imipramine
treatment: A case report. Amer. J. Psychiatry 136: 341 - 342
- (633) SITARAM, N., MENDELSON, W.B., WYATT, R.J., GILLIN, J.C.
(1977):
The time dependent induction of REM sleep and arousal by
physostigmine infusion during normal human sleep. Brain Res. 122: 562 - 567
- (634) SJOEQVIST, F., BERGFORS, P.G., BORGA, O., LIND, M.,
YGGE, H. (1972):
Plasma disappearance of nortriptyline in a newborn
infant following placental transfer from an intoxicated
mother. Evidence for drug metabolism. J. Pediat. 80:
496 - 500
- (635) SNYDER, S.H., YAMAMURA, H.I. (1977):
Antidepressants and the muscarinic acetylcholine
receptor. Arch. Gen. Psychiatry 34: 236 - 239
- (636) SNYDER, S.H., GREENBERG, D., YAMAMURA, H.I. (1974):
Antischizophrenic drugs and brain cholinergic receptors.
Affinity for muscarinic sites predicts extrapyramidal
effects. Arch. Gen. Psychiatry 31: 58 - 61
- (637) SMALL, J.G., SMALL, I.F., MOORE, D.F. (1971):
Experimental withdrawal of lithium in recovered manic -
depressive patients: A report of five cases. Amer. J.
Psychiatry 127: 1555 - 1558

- (638) SMERALDI, E., PETROCCIONE, A., GASPERINI, M., MACCIARDI, F., ORSINI, A., KIDD, K.K. (1984):
Outcomes on lithium treatments as a tool for genetic studies in affective disorders. J. Affective Dis. 6: 139 151
- (639) SPRING, G., FRANKEL, M. (1981):
New data on lithium and haloperidol incompatibility. Amer. J. Psychiatry 138: 818 - 821
- (640) STAHL, S.M. (1984):
Regulation of neurotransmitter receptors by desipramine and other antidepressant drugs: The neurotransmitter receptor hypothesis of antidepressant action. J. Clin. Psychiatry 45: 37 - 44
- (641) STAHL, S.M. (1985):
Akathisia and tardive dyskinesia. Changing concepts. Arch. Gen. Psychiatry 42: 915 - 917
- (642) STALLONE, F., SHELLEY, E., MENDLEWICZ, J., FIEVE, R.P., (1973):
The use of lithium in affective disorders, III: A double - blind study of prophylaxis in bipolar illness. Amer. J. Psychiatry 130: 1006 - 1010
- (643) STEIN, M.K., RICKELS, K., WEISE, C.C. (1980):
Maintenance therapy with amitriptyline: A controlled trial. Amer. J. Psychiatry 137: 370 - 371
- (644) STEINER, S. (1980):
Beeinflussung schizophrener Erkrankungen durch eine neuroleptische Intensivbehandlung und der weitere Verlauf nach Absetzen jeder neuroleptischen Medikation. Psychiatria Clin. 13: 165 - 178
- (645) STEINER, S. (1984):
Katamnestische Untersuchungen bei bis zu 5 Jahren von Neuroleptika abgesetzten Patienten. in: K. KRYSPIN - EXNER, H. HINTERHUBER, H. SCHUBERT, (eds.), Langzeittherapie psychiatrischer Erkrankungen, Stuttgart - New York (Schattauer), S. 219 - 228
- (646) STERN, S.L., MENDELS, J. (1980):
Withdrawal symptoms during the course of imipramine therapy. J. Clin. Psychiatry 41: 66 - 67

- (647) STEVENS, J.R. (1978):
Eye blink and schizophrenia: Psychosis or tardive dyskinesia? *Amer. J. Psychiatry* 135: 223 - 226
- (648) STOKES, J.W., MENDELS, J., SECUNDA, S.K., DYSON, W.L. (1972):
Lithium excretion and therapeutic response. *J. Nerv. Ment. Dis.* 154: 43 - 48
- (649) STOLZ, J.F., MARSDEN, C.A. (1982):
Withdrawal from chronic treatment with metergoline dl-propanolol and amitriptyline enhances serotonin receptor mediated behaviour in the rat. *Eur. J. Pharmacology* 79: 17 - 22
- (650) STOLZ, J.F., MARSDEN, C.A., MIDDLEMISS, D.N. (1983):
Effect of chronic antidepressant treatment and subsequent withdrawal on (3H)-5-hydroxytryptamine and (3H)-spiperone binding in rat frontal cortex and serotonin receptor mediated behaviour. *Psychopharmacology* 80: 150 - 155
- (651) STRAUSS, J.S. (1984):
Commentary: Relapse in schizophrenia. *Hospital and Community Psychiatry* 35: 315
- (652) STRAUSS, J.S., CARPENTER, W.T. (1977):
Prediction of outcome in schizophrenia. III. Five-year outcome and its predictors. *Arch. Gen. Psychiatry* 34: 159 - 163
- (653) STRAUSS, J.S., DOCHERTY, J.P. (1979):
Subtypes of schizophrenia: Descriptive models. *Schizophr. Bull.* 5: 447 - 452
- (654) SUGRUE, M.F. (1980):
Changes in rat brain monoamine turnover following chronic antidepressant administration. *Life Sciences* 26: 423 - 429
- (655) SVENSSON, T.H., USDIN, T. (1978):
Feedback inhibition of brain noradrenaline neurons by tricyclic antidepressants: Alpha-receptor mediation. *Science* 202: 1089 - 1091

- (656) SVESTKA, J., NAHUNEK, K., RYSANEK, R., CESKOVA, E. (1984):
Early relapse in about one half of cases after a two-week interruption of prophylactic lithium treatment. *Activ. Nerv. Sup. (Praha)* 26: 237
- (657) SZABADI, E., GASZNER, P., BRADSHAW, C.M. (1980):
The peripheral anticholinergic activity of tricyclic antidepressants: Comparison of amitriptyline and desipramine in human volunteers. *Brit. J. Psychiatry* 137: 433 - 439
- (658) TARGUM, S.D. (1984):
Persistent neuroendocrine dysregulation in major depressive disorder: A marker for early relapse. *Biol. Psychiatry* 19: 305 - 318
- (659) TARGUM, S.D., DAVENPORT, Y.B., WEBSTER, M.J. (1979):
Postpartum mania in bipolar manic - depressive patients withdrawn from lithium carbonate. *J. Nerv. Ment. Dis.* 167: 572 - 574
- (660) TARSY, D., BALDESSARINI, R.J. (1974):
Behavioral supersensitivity to apomorphine following chronic treatment with drugs which interfere with synaptic function of catecholamines. *Neuropharmacology* 13: 927 - 940
- (661) Task force report 18, AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (ed.) (1980):
Tardive dyskinesia. Washington (American Psychiatric Association)
- (662) TATARELLI, R., GIRARDI, P., VELLA, G. (1984):
Les symptomes - cibles dans l'utilisation des antidépresseurs. *L'Encephale* 10: 29 - 32
- (663) TEGELER, J., LEHMANN, E., STOCKSCHLAEDER, M. (1980):
Zur Wirksamkeit der langfristigen ambulanten Behandlung Schizophrener mit Depot - und Langzeit - Neuroleptika. *Nervenarzt* 51: 654 - 661
- (664) TELCH, M.J., TEARNAN, B.H., TAYLOR, C.B. (1983):
Antidepressant medication in the treatment of agoraphobia: A critical review. *Behav. Res. Ther.* 21: 505 - 517

- (665) THIELS, C., LEEDS, A., RESCH, F., GOESSENS, L. (1983):
Wirkungen psychotroper Substanzen auf Embryo und Fetus.
in: LANGER, G., HEIMANN, H. (eds.), Psychopharmaka,
Grundlagen und Therapie, Wien - New York (Springer), S.
559 - 573
- (666) TOBIAS, L.L., MACDONALD, M.L. (1974):
Withdrawal of maintenance drugs with long - term
hospitalized mental patients. Psychol. Bull. 81: 107 -
125
- (667) TOLLEFSON, G.D., SENOGLES, S.E., FREY, W.H., TUASON,
V.B., NICOL, S.E. (1982):
A comparison of peripheral and central human muscarinic
cholinergic receptor affinities for psychotropic drugs.
Biol. Psych. 17: 555 - 557
- (668) TONDO, L., LADDOMADA, P., SERRA, G., MINNAI, G.,
KUKOPULOS, A. (1981):
Rapid cyclers and antidepressants. Int. Pharmacop-
sychiatry 16: 119 - 123
- (669) TUTEUR, W., STILLER, R., GLOTZER, J. (1959):
The discharged mental hospital chlorpromazine patient.
Dis. Nerv. Syst. 20: 512 - 517
- (670) TYRER, S.P. (1985):
Lithium in the treatment of mania. J. Affective Dis. 8:
251 - 257
- (671) TYRER, S.P., SHOPSIN, B., ARONSON, M. (1983):
Dangers of reducing lithium (letter). Brit. J.
Psychiatry 142: 427
- (672) UPADHYAYA, A.K., VARMA, V.K., SANKARANARAYANAN, A.,
GOEL, A. (1985):
Lithium in prophylactic therapy of manic - depressive
illness: Biochemical correlates of response. Biol.
Psychiatry 20: 202 - 204
- (673) U'PRICHARD, D.C., GREENBERG, D.A., SHEEHAN, P.P.,
SNYDER, S.H. (1978):
Tricyclic antidepressants: Therapeutic properties and
affinity for alpha - noradrenergic receptor binding
sites in the brain. Science 199: 197 - 198

- (674) VAN DER KOLK, B.A., SHADER, R.I., GREENBLATT, D.J. (1978):
Autonomic effects of psychotropic drugs. in: M. LIPTON, A. DIMASCIO, K.F. KILLAM, (eds.), *Psychopharmacology: A generation of progress*, New York (Raven Press), S. 1009 - 1020
- (675) VAN KAMMEN, D.P., DOCHERTY, J.P., BUNNEY, W.E. (1982):
Prediction of early relapse after pimozide discontinuation by response to d - amphetamine during pimozide treatment. *Biol. Psychiatry* 17: 233 - 242
- (676) VAN PUTTEN, T. (1974):
Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch. Gen. Psychiatry* 31: 67 - 72
- (677) VAN PUTTEN, T. (1975):
Why do patients with manic - depressive illness stop their lithium? *Compr. Psychiatry* 16: 179 - 182
- (678) VAN PUTTEN, T., MUTALIPASSI, L.R., MALKIN, M.D. (1974):
Phenothiazine - induced decompensation. *Arch. Gen. Psychiatry* 30: 102 - 105
- (679) VAN SCHEYEN, J.D., VAN KAMMEN, D.P. (1979):
Clomipramine - induced mania in unipolar depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 36: 560 - 565
- (680) VAUGHN, C.E., LEFF, J.P. (1976 A):
The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness. A comparison of schizophrenic and depressed neurotic patients. *Brit. J. Psychiatry* 129: 125 - 137
- (681) VAUGHN, C.E., LEFF, J.P. (1976 B):
The measurement of expressed emotion in the families of psychiatric patients. *Brit. J. Soc. Clin. Psychol.* 15: 157 - 165
- (682) VAUGHN, C.E., SNYDER, K.S., JONES, S., FREEMAN, W.B., FALLOON, I.R.H. (1984):
Family factors in schizophrenic relapse. Replication in california of british research on expressed emotion. *Arch. Gen. Psychiatry* 41: 1169 - 1177

- (683) VEITH, R.C., RASKIND, M.A., CALDWELL, J.H., BARNES, R.F., GUMBRECHT, G., RITCHIE, J.L. (1982): Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in depressed patients with chronic heart disease. *New Engl. J. Med.* 306: 954 - 959
- (684) VESTERGAARD, P. (1983): Clinically important side effects of long - term lithium treatment: A review. *Acta Psychiatr. Scand.* 67. Suppl. 305: 10 - 31
- (685) VESTERGAARD, P., AMDISEN, A. (1981): Lithium treatment and kidney function: A follow - up study of 237 patients in long - term treatment. *Acta Psychiatr. Scand.* 63: 333 - 345
- (686) VINAR, O. (1981): Mania as a phenomenon of lithium withdrawal. *Activ. Nerv. Sup. (Praha)* 23: 282 - 283
- (687) WADDINGTON, J.L., GAMBLE, S.J. (1980): Spontaneous activity and apomorphic stereotypy during and after withdrawal from 3 1/2 months continuous administration of haloperidol: Some methodological issues. *Psychopharmacology* 71: 75 - 77
- (688) WALSH, B.T., STEWART, J.W., ROOSE, S.P., GLADIS, M., GLASSMAN, A.H. (1984): Treatment of bulimia with phenelzine. A double - blind, placebo - controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry* 41: 1105 - 1109
- (689) WATERS, B., LAPIERRE, Y., GAGNON, A., CAHUDHRY, R., TREMBLAY, A., SARANTIDIS, D., GRAY, R. (1982): Determination of the optimal concentration of lithium for the prophylaxis of manic - depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 17: 1323 - 1329
- (690) WEBSTER, P.A.C. (1973): Withdrawal symptoms in neonates associated with maternal antidepressant therapy. *Lancet* 2, 318 - 319
- (691) WEHR, T.A., GOODWIN, F.K. (1979). Rapid cycling in manic - depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch. Gen. Psychiatry* 36: 555 - 559

- (692) WEINBERGER, D.R., BIGELOW, L.B., KLEIN, S.T., WYATT, R.J. (1981):
Drug withdrawal in chronic schizophrenic patients: In search of neuroleptic - induced supersensitivity psychosis. J. Clin. Psychopharmacol. 135: 120 - 123
- (693) WEINER, W.J. (1982):
Abrupt versus gradual withdrawal of antiparkinsonians (letter). Amer. J. Psychiatry 139: 256 - 257
- (694) WEINSTEIN, M.R., GOLDFIELD, M.D. (1975):
Cardiovascular malformations with lithium use and during pregnancy. Amer. J. Psychiatry 132: 529 - 531
- (695) WELLER, R.A., MCKNELLY, W.V. (1983):
Case report of withdrawal dyskinesia associated with amoxapine. Amer. J. Psychiatry 140: 1515 - 1516
- (696) WESSLER, M.M., KAHN, V.L. (1963):
Can the chronic schizophrenic patient remain in the community? A follow - up study of twenty - four long - term hospitalized patients returned to the community. J. Nerv. Ment. Dis. 136: 455 - 463
- (697) WHITE, K., SIMPSON, G. (1984):
The combined use of MAOIs and tricyclics. J. Clin. Psychiatry 45: 67 - 69
- (698) WHITTACKER, C.B., HOY, R.M. (1963):
Withdrawal of perphenazine in chronic schizophrenia. Brit. J. Psychiatry 109: 422 - 427
- (699) WIENER, D.N., FEINBERG, P., NAGOBADS, I.J., WESTENDORF, F., WARREN, P.W. (1963):
Effects of withdrawal of tranquilizers. Effects in chronic psychiatric outpatient users. Arch. Gen. Psychiatry 9: 513 - 519
- (700) WILKINSON, D.G. (1979):
Difficulty in stopping lithium prophylaxis. Brit. Med. J. 1, 235 - 236
- (701) WILLNER, P. (1984):
The ability of antidepressant drugs to desensitize α - receptors is inversely correlated with their clinical potency. J. Affective Dis. 7: 53 - 58

- (702) WILLNER, P. (1985):
Antidepressants and serotonergic neurotransmission: An integrative review. *Psychopharmacology* 85: 387 - 404
- (703) WILLNER, P., MONTGOMERY, T. (1981):
Behavioural changes during withdrawal from desmethylinipramine (DMI). I. Interactions with amphetamine. *Psychopharmacology* 75: 54 - 59
- (704) WILLNER, P., MONTGOMERY, T., BIRD, D. (1981):
Behavioural changes during withdrawal from desmethylinipramine (DMI). II. Increased resistance to extinction. *Psychopharmacology* 75: 60 - 64
- (705) WILSON, I.C., GABUTT, J.C., LANIER, C.F., MOYLAN, J., NELSON, W., PRANGE, A.J. (1983):
Is there a tardive dysmentia? *Schizophr. Bull.* 9: 187 - 192
- (706) WINKELMAN, N.W. (1957):
An appraisal of chlorpromazine. General principles for administration of chlorpromazine based on experience with 1090 patients. *Amer. J. Psychiatry* 113: 961 - 971
- (707) WISTEDT, B. (1981 A):
Schizophrenia - A chronic disease. *Acta Psychiatr. Scand.* 63. Suppl. 291
- (708) WISTEDT, B. (1981 B):
A depot neuroleptic withdrawal study. A controlled study of the clinical effects of the withdrawal of depot fluphenazine decanoate and depot flupenthixol decanoate in chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 64: 65 - 84
- (709) WISTEDT, B. (1982):
Neuroleptics and depression (letter). *Arch. Gen. Psychiatry* 39: 745
- (710) WISTEDT, B. (1984):
4 - Jahres - Katamnesen bei behandelten und nicht behandelten chronisch schizophrenen Patienten in der Ambulanz. in: K. KRYSPIN - EXNER, H. HINTERHUBER, H. SCHUBERT (eds.), *Langzeittherapie psychiatrischer Erkrankungen*, Stuttgart - New York (Schattauer), S. 175 - 191

- (711) WISTEDT, B., PALMSTIERNA, T. (1983):
Depressive symptoms in chronic schizophrenic patients
after withdrawal of long - acting neuroleptics. J. Clin.
Psychiatry 44: 369 - 371
- (712) WISTEDT, B., WILES, D., KOLAKOWSKA, T. (1981):
Slow decline of plasma drug and prolactin levels
after discontinuation of chronic treatment with
depot neuroleptics. Lancet 1, 1163
- (713) WISTEDT, B., JOERGENSEN, A., WILES, D. (1982):
A depot neuroleptic withdrawal study. Plasma
concentrations of fluphenazine and flupenthixol and
relapse frequency. Psychopharmacology 78: 301 - 304
- (714) WISTEDT, B., WILES, D., JOERGENSEN, A. (1983):
A depot neuroleptic withdrawal study neurological
effects. Psychopharmacology 80: 101 - 105
- (715) WITSCHY, J.K., MALONE, G.L., HOLDEN, L.D. (1984 A):
Psychosis after neuroleptic withdrawal in a manic -
depressive patient. Amer. J. Psychiatry 141: 105 - 106
- (716) WITSCHY, J.K., MALONE, G.L., HOLDEN, L.D. (1984 B):
More data on supersensitivity psychosis (letter). Amer.
J. Psychiatry 141: 1302
- (717) WÖLLER, W., TEGELER, J. (1983):
Späte extrapyramidale Hyperkinesen. Klinik - Prävalenz -
Pathophysiologie. Fortschr. Neurol. Psychiat. 51: 131 -
157
- (718) WOGGON, B. (1979):
Neuroleptika - Absetzversuche bei chronisch
schizophrenen Patienten. I. Literaturzusammenfassung.
Int. Pharmacopsychiat. 14: 34 - 56
- (719) WOGGON, B., BAUMANN, U. (1982):
Voraussagbarkeit des Therapieerfolges bei der Behandlung
mit Antidepressiva und Neuroleptika. Arzneim.-Forsch. /
Drug Res. 32: 868 - 869
- (720) WOGGON, B., ANGST, J., MARGOSES, N. (1975):
Gegenwärtiger Stand der neuroleptischen Langzeitbehand-
lung der Schizophrenie. Nervenarzt 46: 611 - 616

- (721) WOLD, P.N. (1960):
A long - term evaluation of chlorpromazine in six chronic schizophrenic patients. J. Nerv. Ment. Dis. 130: 151 - 154
- (722) WYATT, R.J., FRAM, D.H., KUPFER, D.J., SNYDER, F. (1971):
Total prolonged drug - induced REM sleep suppression in anxious - depressed patients. Arch. Gen. Psychiatry 24: 145 - 155
- (723) YANG, Y.Y. (1985):
Prophylactic efficacy of lithium and its effective plasma levels in chinese bipolar patients. Acta Psychiatr. Scand. 71: 171 - 175
- (724) YUCE, M. (1979):
Difficulty in stopping lithium prophylaxis? (letter). Brit. med. J. 1, 1020
- (723) YEPES, L.E., WINSBERG, C.G. (1977):
Vomiting during neuroleptic withdrawal in children. Amer. J. Psychiatry 134: 574
- (726) ZANDER, K.J., FISCHER, B., ZIMMER, R., ACKENHEIL, M. (1981):
Long - term neuroleptic treatment of chronic schizophrenic patients: Clinical and biochemical effects of withdrawal. Psychopharmacology 73: 43 - 47
- (727) ZELLER, W.W., GRAFFAGNINO, P.N., CULLEN, C.F., RIETMAN, H.J. (1956):
Use of chlorpromazine and reserpine in the treatment of emotional disorders. J.A.M.A. 160: 179 - 184
- (728) ZIS, A.P., GOODWIN, F.K. (1979).
Major affective disorder as a recurrent illness. A critical review. Arch. Gen. Psychiatry 36: 835 - 839
- (729) ZIS, A.P., GROF, P., WEBSTER, M., GOODWIN, F.K. (1980):
Prediction of relapse in recurrent affective disorder. Psychopharmacol. Bull. 16: 47 - 49
- (730) ZOCCHI, A.F. (1969).
Intermittent phenothiazine therapy with chronic patients. Arch. Gen. Psychiatry 20: 726 - 728

- (731) ZORUMSKI, C.F., BAKRIS, G.L. (1983):
Choreoathetosis associated with lithium: Case report and
literature review. Amer. J. Psychiatry 140: 1621 - 1622

LEBENS LAUF

30.12.1953	geboren in Bremen
1959 - 1963	Grundschule in Bremen-Horn
1963 - 1972	Humanistisches Gymnasium in Bremen
Mai 1972	Reifeprüfung
1972 - 1978	Studium der Evangelischen Theologie an den Universitäten Tübingen, Marburg und München
Juli 1978	Theologisches Abschlußexamen
1979 - 1980	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Evangelische Theologie und Sozialethik (Prof. Dr. Amelung) an der Hochschule der Bundeswehr München
1980 - 1986	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München
Mai 1983 - Januar 1986	Anfertigung der vorliegenden Dissertation

München, im Mai 1986

Stephan Schmidt

